

**PENGARUH PEMBERIAN ETOMIDATE
TERHADAP KADAR GULA DARAH
PASCA INDUKSI ANESTESI**

***THE EFFECT OF ETOMIDATE ADMINISTRATION
ON BLOOD GLUCOSE POST ANESTHESIA INDUCTION***



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Anestesiologi**

Odi Riffayadi

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ANESTESIOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2010**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN ETOMIDATE TERHADAP KADAR GULA DARAH PASCA INDUKSI ANESTESI

disusun oleh

Odi Riffayadi

telah dipertahankan di depan Tim penguji
Pada tanggal 4 Mei 2010
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn,KAKV,KAP
NIP. 140 241 328

dr. Noor Wijayahadi, Mkes,PhD,Sp.FK
NIP. 19640630 199603 1 001

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

Ketua Program Studi
Anesthesiologi
Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr.dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M(K)
NIP. 19490617 197802 1 001

dr. Uripno Budiono, SpAn(K)
NIP. 19510404 198003 1 003

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa hasil penelitian ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, Mei 2010

dr. Odi Riffayadi

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Odi Riffayadi
NIM Magister Biomedik : G4A007077
NIM PPDS I Anestesiologi : G3F007006
Tempat/ tanggal lahir : Cirebon, 22 Maret 1978
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 01 Pagi Jakarta Timur : Lulus tahun 1990
2. SMPN 1 Balikpapan, Kalimantan Timur : Lulus tahun 1993
3. SMAN 4 Cirebon, Jawa Barat : Lulus tahun 1996
4. FK Yarsi Jakarta : Lulus tahun 2005
5. PPDS I Anestesiologi FK UNDIP Semarang : Januari 2007–sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP Semarang : 2008–sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

Dokter RSUD Putera Bahagia Cirebon 2005 - 2007

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua Ayah : Ir. H. Ribut Soffandi
 Ibu : Hj. Yati Kurniati
2. Nama Istri : dr. Berta Wijaya Sari Riffayadi
3. Nama Anak : Atha Lirih Riffayadi

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga tugas dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di bagian/SMF Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP)/Rumah Sakit umum pusat (RSUP) Dr.Kariadi dan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialis Anesthesiologi dan Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah:

“ PENGARUH PEMBERIAN ETOMIDATE TERHADAP KADAR GULA DARAH PASCA INDUKSI ANESTESI ”

Dengan tesis ini diharapkan pemakaian obat induksi anestesi Etomidate sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat anestesi induksi yang dapat mempertahankan/menjaga kadar gula darah tetap dalam batas normal selama dan sesudah operasi.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sedalam–dalamnya dan penghargaan yang setinggi–tingginya kepada **dr. Heru Dwi Jatmiko SpAn, KAKV,KAP** selaku pembimbing utama serta **dr. Noor Wijayahadi M.Kes, Phd, Sp.FK** sebagai pembimbing kedua atas segala bimbingan,dukungan dan semangat

yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam–dalamnya atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Soesilo Wibowo, Sp. And** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
2. **Prof. Dr. Y. Warella, MPA, PhD** selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
3. **Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
4. **dr. Soejoto, PAK, Sp.KK (K)** selaku Dekan FK Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.
5. **dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS** selaku direktur Utama RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan ijin kepada kami untuk

melakukan penelitian ini serta atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Anestesiologi dan Magister Ilmu Biomedik.

6. **dr. Hariyo Satoto, Sp.An (K)** selaku Kepala Bagian/SMF Anestesiologi FK Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan pada kami untuk mengikuti Program PPDS I anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik.
7. **dr.Uripno Budiono,Sp.An (K)** selaku Ketua Program Studi Anestesiologi FK Universitas Diponegoro Semarang sekaligus sebagai pembimbing utama yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh PPDS I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik dan atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis dapat selesai, kami mengucapkan terimakasih.
8. **Prof. Dr. Dr. I.Riwanto SpB, KBD, Prof. Dr. M. Sidhartani SpA(K) dan Prof. Dr. MI. Widiastuti S, Mkes, SpS(K), PAK**, selaku pembimbing metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran membantu penyelesaian tesis ini.
9. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp.PA (K), FIAC** selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS I Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.

10. **Dr. Hery Djagad Purnomo SpPD (K)** selaku kepala diklit RSUP Dr. Kariadi Semarang atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini
11. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi FK Universitas Diponegoro Semarang : **Prof. dr. Soenarjo Sp.An, KIC, KAKV; Prof. dr. H. Marwoto Sp.An, KIC; dr. Witjaksono Sp.An(K), Mkes; dr. Abdul Lian Siregar Sp.An, KNA; dr. Ery Laksana Sp.An, KIC; dr. Widya Istanto Sp.An, KAKV; DR.dr. Sofyan Harahap Sp.An, KNA; dr. Jati Listianto Pujo Sp.An, KIC; dr. Johan Arifin Sp.An; dr. Doso Sutiyono Sp.An; dr. Yulia Wahyu Villyastuti Sp.An; dr. Himawan Sasongko Sp.An; dr. Aria Dian Primatika Sp.An; dr. Danu Susilowati Sp.An; dr. Hari Hendriarto Satoto Sp.An, M.Si.Med** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi.
12. Seluruh tim Penguji dan narasumber : **Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, Sp.PA(K), FIAC; dr. Pujadi, SU; Dr. drg. Henry Setyawan Susanto, MSc; dr. Heru Dwi Jatmiko Sp.An, KAKV, KAP ; dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD, Sp.FK; Dr. dr. Winarto SpMK, SpM (K) ; Dr. dr. Andrew Johan, M.Si ; dr. Neni susilaningsih, M.Si** yang telah berkenan memberikan masukan dan arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
13. **Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang** yang telah memberi pengetahuan dan

bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti Program Pendidikan Magister dan menyusun tesis ini.

14. **Tim review DIKLIT RSUP Dr. Kariadi** yang telah berkenan memberikan ijin penelitian.
15. Kepada istri dan anakku **dr. Berta Wijaya Sari, Atha Lirih Riffayadi** yang tulus tiada henti memanjatkan doa restu serta kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat dan dorongan sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.
16. Kepada orang tua kami **Ir. H. Ribut Soffandi, Hj. Yati Kurniati, Drs. Oom Khaeruman M.Ag , Suharti BA, Bapak Suhirman, Ibu Umi, kakak HardimanWijaya Putra SH, dan adik – adik Mamin Riffia Kusnandar ST,MT, Ika Riya Sugesti S.S, Kukuh Riffayanti S.IP, Yulian Purnama S.S, M.Hum, serta buah hatinya Naura Ariesta, Alfarabi Obiansah** yang penuh kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat, dorongan dan restu sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.
17. Semua rekan sejawat **Residen Bagian Anestesiologi** Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang selalu memberikan semangat, bantuan, dan dukungan selama pendidikan ini
18. Seluruh **Alumni Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro** yang banyak memberikan dukungan, motivasi, doa, dan bantuan selama pendidikan ini.

19. Seluruh **karyawan-karyawati bagian Anestesiologi dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Universitas Diponegoro** yang telah membantu kami selama dalam penelitian ini hingga tesis ini selesai.
20. **Seluruh pasien** yang telah turut serta dalam penelitian ini.
21. **Semua pihak** yang telah membantu yang tidak disebut satu persatu.

Pada kesempatan ini pula dengan penuh kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini dari para guru serta pembaca lainnya akan diterima dengan senang hati demi perbaikan dimasa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Akhir kata kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun tidak kami sengaja baik itu perkataan maupun perbuatan yang kami lakukan selama kami menempuh pendidikan dan menyelesaikan tesis ini maupun dalam pergaulan sehari – hari ada hal – hal yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat dan rahmatNya kepada kita semua.

Amin

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
ABSTRAK	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	4
1.3. TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. MANFAAT PENELITIAN	5
1.5. ORIGINALITAS	5

1.6. PENELITIAN SEBELUMNYA	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. ETOMIDATE	7
2.1.1. Penggunaan	7
2.1.2. Dosis	8
2.1.3. Farmakologi	8
2.1.4. Metabolisme	9
2.1.5. Efek Samping	9
2.1.6. Formulasi	11
2.2. FISILOGI ADRENAL	11
2.3. METABOLISME GLUKOSA	14
2.3.1. Glukagon	15
2.3.2. Glikogenesis	17
2.3.3. Glikogenolisis	18
2.3.4. Glukoneogenesis	18
2.4. ETOMIDATE, ADRENAL SUPRESI, DAN PENURUNAN KADAR GULA DARAH.....	20
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	23
3.1. KERANGKA TEORI	23
3.2. KERANGKA KONSEP	25
3.3. HIPOTESIS	25

BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN	26
4.1. RANCANGAN PENELITIAN	26
4.2. RUANG LINGKUP, TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	26
4.3. SAMPEL PENELITIAN	26
4.3.1. Sampel	26
4.3.2. Kriteria Inklusi	27
4.3.3. Kriteria Eksklusi	28
4.3.4. Besar Sampel	28
4.4. VARIABEL PENELITIAN	29
4.4.1. Variabel Bebas	29
4.4.2. Variabel Tergantung	29
4.4.3. Definisi Operasional	29
4.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN	30
4.6. CARA KERJA PENELITIAN	30
4.7. ALUR PENELITIAN	32
4.8. ANALISIS DATA	33
4.9. ETIKA PENELITIAN	34
 BAB. 5 HASIL PENELITIAN	 35
BAB. 6 PEMBAHASAN	45
BAB. 7 SIMPULAN DAN SARAN	50
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Skema Penelitian	6
Tabel 2.	Karakteristik subyek pada masing – masing kelompok.....	35
Tabel 3.	Uji normalitas kadar gula darah sebelum perlakuan.....	36
Tabel 4.	Uji normalitas kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan.....	37
Tabel 5.	Uji normalitas kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan.....	38
Tabel 6.	Uji Friedman E2.....	39
Tabel 7.	Uji post hoc Wilcoxon E2	40
Tabel 8.	Uji Friedman E4	41
Tabel 9.	Uji post hoc Wilcoxon E4.....	42
Tabel 10.	Nilai rerata dan simpang baku kadar gula darah pada tiap perlakuan antara kelompok E2 dan E4.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Proses Etomidate menghambat enzim 11β -hidroksilase dalam biosintesis Kortisol	21
Gambar 2. Distribusi data kadar gula darah sebelum perlakuan	36
Gambar 3. Distribusi data kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan	37
Gambar 4. Distribusi data kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan	38
Gambar 5. Distribusi data E2 sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan	41
Gambar 6. Distribusi data E4 sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan	42

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 : Perubahan kadar gula darah E2 dan E4 sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan	44
---	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Contoh Lembar informed consent penelitian	59
Lampiran 2. Data penelitian	63
Lampiran 4. Lembar kuesioner	64
Lampiran 3. Hasil uji analisis data	71
Lampiran 3. Ethical Clearance	77
Lampiran 4. Surat ijin penelitian DIKLIT RSUP Dr.Kariadi	78

DAFTAR SINGKATAN

1. *ACTH* : *Adrenocorticotropine Hormone*
2. *ATP* : *Adenosine Triphosphate*
3. *cAMP* : *Adenosine Monophosphate Cyclic*
4. *CRH* : *Corticotropine Releasing Hormone*
5. *EEG* : *Electro Encephalografi*
6. *GABA* : *Gamma Amino Butyric Acid*
7. *GA* : *General Anesthesi*
8. *HPA axis* : *Hipothalamus Pituitary Adrenal axis*
9. *ICU* : *Intensive Care Unit*
10. *KoA* : *Koenzyme-A*
11. *N₂O* : *Nitrogen dioxyde*
12. *O₂* : *Oxygen*
13. *SPSS* : *Statistical Package for the Social Sciences*
14. *GD* : *Kadar Gula Darah*
15. *CABG* : *Coronary Arterial Bypass Graft*
16. *ADA* : *American Diabetes Association*
17. *ASA* : *American Society of Anesthesiology*
18. *PAI-1* : *Plasminogen Activator inhibitor-1*
19. *SD* : *Standar Deviation*
20. *p* : *probability*

ABSTRAK

Latar belakang : Kekhawatiran etomidate menyebabkan hipoglikemi menjadi masalah. Onset aksi cepat, profil kardiovaskular rendah dan kurang signifikan menyebabkan penurunan tekanan darah membuat etomidate menjadi pilihan obat anestesi induksi yang cukup baik.

Tujuan : Membuktikan pengaruh pemberian etomidate dalam menyebabkan penurunan kadar gula darah.

Metode : Merupakan penelitian *pretest posttest controlled group design* pada 40 pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum, dibagi menjadi 2 kelompok (n=20), kelompok 1, etomidate 0,2 mg/kg (E2) dan kelompok 2, etomidate 0,4 mg/kg (E4). Masing – masing kelompok diperiksa kadar gula darah sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah induksi. Uji statistik *pair T-test* dan *Wilcoxon rank sum test* terhadap E2 dan E4.

Hasil : Pada E 2 terdapat perbedaan bermakna $P=0,05$ antara sebelum dan 2 jam sesudah perlakuan $106,95 \pm 15,453$ mg/dl - $96,40 \pm 14,966$ mg/dl; 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan $P=0,016$; $96,40 \pm 14,966$ mg/dl - $108,85 \pm 27,238$ mg/dl. Sedangkan pada E 4 terdapat perbedaan bermakna $P=0,041$ baik sebelum dan 2 jam sesudah $102,60 \pm 12,696$ mg/dl - $99,35 \pm 15,938$ mg/dl; sebelum dan 6 jam sesudah $P=0,041$; $102,60 \pm 12,696$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl; maupun 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan $P=0,041$; $99,35 \pm 15,938$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl. Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara E2 dan E4 dalam menyebabkan penurunan kadar gula darah baik 2 jam $P=0,550$; $96,40 \pm 14,966$ mg/dl - $99,35 \pm 15,938$ mg/dl, maupun sesudah 6 jam pemberian $P=0,104$; $108,85 \pm 27,238$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl. Secara statistik etomidate menurunkan kadar gula darah baik pada E2 maupun E4 tetapi masih dalam batas normal atau secara klinik tidak bermakna.

Kesimpulan : Etomidate 0,2 mg/kg (E2) dan 0,4 mg/kg (E4) secara statistik bermakna menurunkan kadar gula darah pada 2 jam dan 6 jam sesudah induksi, tetapi secara klinis tidak bermakna. Sedangkan E4 tidak terbukti lebih menurunkan kadar gula darah lebih besar dibandingkan E2.

Kata kunci : Etomidate, supresi adrenal, kadar gula darah.

ABSTRACT

Background : *The apprehensiveness of etomidate that causing hypoglycaemia becomed problem. A rapid onset of action, a low cardiovascular risk profile, and less likely to cause a significant drop in blood pressure provide etomidate choose an anesthetic induction drug.*

Objective : *To proved the usage effects of etomidate that causing decrement of blood glucose level.*

Method : *Pretest posttest controlled group design on 40 patients who are undergoing surgery with general anesthesia, divided into two groups (n=20), group E2 and E4, which received etomidate 0,2 mg/kgbw and 0,4 mg/kgbw respectively. Each group was examined its blood glucose 3 times, before, 2 hours, and 6 hours after induction. All data in E2 and E4 were analyzed by paired T-test and Wilcoxon rank sum test.*

Result : *Blood glucose of E2 were significantly different $P=0,05$ between before and 2 hours after intervention $106,95 \pm 15,453$ mg/dl - $96,40 \pm 14,966$ mg/dl; between 2 hours and 6 hours after intervention $P=0,016$; $96,40 \pm 14,966$ mg/dl - $108,85 \pm 27,238$ mg/dl. While blood glucose of E4 were significantly different $P=0,041$ between before and 2 hours after intervention $102,60 \pm 12,696$ mg/dl - $99,35 \pm 15,938$ mg/dl; between before and 6 hours after intervention $P=0,041$; $102,60 \pm 12,696$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl; and between 2 hours and 6 hours after intervention $P=0,041$; $99,35 \pm 15,938$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl. However, there were no significant differences between E2 and E4 in decreasing blood glucose on 2 hours $P=0,550$; $96,40 \pm 14,966$ mg/dl - $99,35 \pm 15,938$ mg/dl and 6 hours after intervention $P=0,104$; $108,85 \pm 27,238$ mg/dl - $98,25 \pm 19,878$ mg/dl. Statistically, etomidate could caused decrement on blood glucose, both in group E2 and E4 but still in normal border or clinically insignificant.*

Conclusion : *Etomidate 0,2 mg/kgbw (E2) and 0,4 mg/kgbw (E4) were statistically significant in decreasing blood glucose on 2 hours and 6 hours after induction but clinically insignifican. While E4 were not decreasing blood glucose higher than E2.*

Keywords : *Etomidate, adrenal suppression, blood glucose*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Tindakan anestesi sangat berperan penting pada hampir semua tindakan pembedahan, dan sebagian besar dilakukan dengan anestesi umum. Anestesi umum adalah suatu keadaan *reversible* yang mengubah status fisiologis tubuh, ditandai dengan hilangnya kesadaran (sedasi), hilangnya persepsi nyeri (*analgesia*), hilangnya memori (*amnesia*), dan relaksasi.^{1,2}

Obat induksi diantaranya adalah propofol, etomidate, pentothal, ketamine. Etomidate merupakan obat induksi yang cukup baik dibandingkan obat induksi lain terutama dalam hal respon kardiovaskular dan onsetnya yang cepat. Penggunaan obat induksi mempunyai indikasi yang berbeda tergantung dari kondisi pasien. Etomidate pernah digunakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang, tapi saat ini etomidate tidak dijumpai lagi, hal ini terjadi karena adanya kekhawatiran etomidate mempunyai efek supresi adrenal yang dapat menimbulkan hipoglikemi sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.³⁻⁷ Sampai saat ini tidak ada bukti bahwa satu dosis induksi etomidate memiliki efek pada morbiditas dan mortalitas.^{4,8} Dibandingkan obat induksi lain seperti propofol thiopental ataupun metohexital, etomidate lebih murah dan menjadi pilihan yang baik untuk induksi karena keuntungannya dalam hal onset aksi yang cepat dibandingkan dengan propofol yang onsetnya ± 40 detik etomidate dapat mencapai onset 30 detik. Etomidate mempunyai profil resiko kardiovaskular yang rendah sehingga kurang

signifikan menyebabkan penurunan tekanan darah dibandingkan propofol yang dapat menurunkan tekanan darah dengan kuat sekitar 25–40 %. Etomidate menurunkan kadar gula darah yang meningkat akibat respon stress cukup stabil sebagai salah satu pengaruh supresi adrenalnya.⁸ Selain itu propofol mempunyai efek inotropik negatif pada jantung lebih besar dari pada pentotal ataupun etomidate, efek psikomotor propofol berlangsung hanya 1 jam sesudah pemberian dihentikan, sedangkan etomidate lebih cepat dimana pada pentotal mencapai 5 jam. Hal inilah yang menjadi alasan mengapa peneliti mengharapkan etomidate tetap digunakan.

Di senter lain di Eropa dan Amerika Serikat, etomidate merupakan obat induksi yang sering digunakan untuk memfasilitasi intubasi endotrakea pada Instalasi Gawat Darurat. Di Eropa sendiri etomidate mulai diperkenalkan oleh para ahli anestesi sekitar tahun 1972.^{5,9,10} Pada pemberian dosis tunggal ataupun infus jangka panjang etomidate diketahui menyebabkan supresi adrenal.¹¹ Efek supresi adrenal ini salah satunya dapat menimbulkan hipoglikemia. Tahun 1996, pasien wanita berusia 17 tahun yang menderita atrial takikardi di sebuah bagian kardiologi Rumah Sakit Umum Barnsley Inggris, dilakukan tindakan kardioversi di bawah anestesi umum dengan menggunakan etomidate (6+2+2+2+2 mg). Sebelum induksi, kadar gula darah pasien dalam batas normal. Setelah dilakukan tiga kali rangkaian kardioversi, irama jantung kembali ke sinus. Setelah tindakan dilakukan pemeriksaan gula darah, didapatkan kadar gula darah menurun menjadi kurang dari 5 mmol/l atau sekitar 90 mg/dl (jumlah dalam mmol/l dibagi dengan 0,005 hasilnya dalam gr/dl) dan kadar kortisol serum yang juga menurun, suatu

keadaan yang tidak lazim terjadi pada keadaan penyakit akut seperti ini yaitu 259 mmol/l. Pencetus terjadinya hipoglikemi pada pasien ini adalah terjadinya supresi adrenal yang merupakan salah satu efek dari etomidate. Oleh karena itu makna klinis dari efek obat ini terus diperdebatkan.^{2,12-15}

Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dianalisis pengaruh pemberian etomidate 0,2 dan 0,4 mg/kg intravena terhadap kadar gula darah, dimana dosis induksi etomidate 0,2 sampai 0,6 mg/kg. Etomidate 0,3 mg/kg telah dibuktikan menimbulkan supresi adrenal dengan memeriksa kadar kortisol serum tetapi belum ada peneliti yang menganalisis seberapa besar pengaruhnya terhadap penurunan kadar gula darah peri operatif yang meningkat karena respon stress operasi.⁸

Dosis yang digunakan peneliti masuk dalam batas aman dan tidak membahayakan pasien (terdapat 30 kali lipat dosis efektif dan dosis mematikan dari etomidate) dan efek tidak nyaman akibat pemberian intravena dicegah dengan penggunaan analgetik. Sebelum dilakukan penelitian pasien diberikan penjelasan yang baik tentang manfaat yang akan diperoleh. Dalam perbedaan dosis diharapkan terjadi adanya perbedaan dalam hal supresi adrenal yang akhirnya dapat menyebabkan perbedaan penurunan kadar gula darah asumsinya semakin besar dosis yang digunakan akan semakin besar pula efeknya terhadap penurunan kadar gula darah yang terjadi.^{3,4,7}

Dalam hal etika penelitian, penelitian ini bermanfaat untuk kepentingan pasien yang menjalani operasi dalam menjaga kestabilan kadar gula darah, respon kardiovaskular ringan dan onset yang cepat. Peneliti menggunakan sampel yang

dapat mewakili populasi diambil dikamar operasi rumah sakit Dr.Kariadi, subjek yang memenuhi syarat dimasukkan dalam penelitian diantaranya menjalani operasi elektif ASA (*American Society of Anesthesiology*) I pada pagi hari karena pengaruhnya terhadap hormon adrenal mengikuti irama sirkadian atau diurnal dimana kadarnya meningkat pada pagi hari dan menurun pada sore hari baik laki-laki maupun perempuan yang berusia antara 19–50 tahun dan yang tidak mengalami alergi pada obat yang digunakan, kadar kolesterol > 200 mg/dl, tidak sedang menggunakan obat–obatan kortikosteroid, kontrasepsi hormonal, mengidap diabetes melitus, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hepar, tidak menggunakan infus dekstrosa.¹⁵⁻¹⁷

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah pemberian etomidate terbukti menyebabkan penurunan kadar gula darah ?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan bahwa pemberian etomidate menyebabkan penurunan kadar gula darah.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis penurunan kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,2 mg/kg intravena.
2. Menganalisis penurunan kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,4 mg/kg intravena.
3. Menganalisis perbedaan penurunan kadar gula darah etomidate 0,2 mg/kg intravena dan etomidate 0,4 mg/kg intravena.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

Mendapatkan hasil temuan penelitian bahwa etomidate dosis 0,2 mg/kg intravena dan 0,4 mg/kg intravena aman digunakan sebagai obat anestesi induksi yang tidak menyebabkan hipoglikemi.

1.5. ORIGINALITAS

Penelitian ini merupakan penyempurnaan dari penelitian sebelumnya yang menganalisis pengaruh obat anestesi etomidate terhadap kadar kortisol serum. Pada penelitian ini, peneliti menganalisis pengaruh pemberian etomidate dalam menurunkan kadar gula darah yang meningkat akibat respon stress operasi.

1.6. PENELITIAN SEBELUMNYA

Tabel 1. Skema Penelitian Sebelumnya

No	Peneliti dan Judul	Hasil
1	<i>Brinker M, dkk. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality.</i> ⁴	Pemberian etomidate dosis tunggal 0,3 mg/kg menurunkan fungsi adrenal sedikitnya 24 jam dan dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien pediatrik dengan sepsis meningokokus.
2	<i>Mohammad Z, Afessa B, Finkielman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after administration of etomidate.</i> ¹⁸	Angka kejadian insufisiensi adrenal relatif pada pasien dengan syok septik meningkat bila dilakukan uji stimulasi paska pemberian etomidate.
3	<i>Banerjee A, Rhoden WE. Etomidate-induced hypoglycaemia.</i> ¹³	Pemberian etomidate mensupresi kelenjar adrenal, dapat mencetuskan terjadinya hipoglikemia. Penggunaan etomidate jangka panjang berhubungan dengan supresi adrenal.
4	<i>Oglesby AJ. Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department?</i> ⁹	Penggunaan etomidate sebagai agen induksi pada Instalasi Gawat Darurat memberikan efek jangka panjang pada fungsi adrenokortikal (setelah pemberian single dose).
5	<i>De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PAE, Lamberts SWJ. Etomidate Suppresses Adrenocortical Function by Inhibition of 11β-Hydroxylation.</i> ¹⁹	Konsentrasi kortisol pada pasien dengan anestesi etomidate dihubungkan dengan peningkatan konsentrasi plasma dari ACTH : kadar ACTH pada pasien dengan anestesi etomidate dengan signifikansi lebih tinggi dibandingkan kontrol.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ETOMIDATE

Etomidate adalah obat anestesi intravena *short acting* yang digunakan dalam anestesi umum dan sebagai obat penenang. Obat ini ditemukan oleh *Janssen Pharmaceutica* pada tahun 1964. Etomidate merupakan obat hipnosis karboksilat turunan imidazole, yang merupakan agen anestesia dan amnestik tetapi bukan merupakan agen analgesi.^{2,16,20,21}

2.1.1. Penggunaan

Obat ini sering digunakan karena memiliki onset yang cepat dan resiko kardiovaskuler yang rendah, karena itu kurang signifikan menyebabkan penurunan tekanan darah dibandingkan agen induksi lain. Di ruang operasi, ahli anestesiologi dapat memilih alternatif agen induksi lain seperti propofol yang memberikan kenaikan signifikan pada kadar gula darah dan tidak mempengaruhi kadar kortisol atau mempunyai sedikit efek terhadap fungsi adrenokortikal, begitu juga dengan thiopental atau methohexital.^{18,21,22,23}

Pada dosis biasa, anestesi diinduksi selama sekitar 5-10 menit walaupun waktu paruh metabolisme etomidate adalah sekitar 75 menit. Hal ini karena etomidate ini didistribusikan dari plasma ke jaringan lain.^{2,16,20,21}

2.1.2. Dosis

Dosis anestesi induksi untuk dewasa berkisar 20-40 mg. Etomidate sama dengan semua agen induksi, dimana menyebabkan kehilangan kesadaran. Dalam prosedur yang sangat singkat, dosis 10 mg dapat digunakan berulang.^{2,16,20,21}

Dosis dewasa anestesi secara intravena adalah : dosis awal 0,2-0,6 mg/kg selama 30-60 detik untuk induksi anestesi, dan dosis pemeliharaan 5-20 mcg/kg/menit.^{2,16,20,21}

2.1.3. Farmakologi

Etomidate adalah agonis di reseptor *GABA_A* berisi subunit $\beta 3$. Etomidate masuk ke otak dengan cepat, mencapai kadar puncak dalam waktu 1 menit setelah penyuntikkan intravena, onset 30-60 detik, durasi kerja 3-5 menit, dan diakhiri oleh redistribusi. Distribusi obat V_d : 2 - 4,5 L / kg lebih besar dari berat badan, menunjukkan adanya pengambilan yang cukup besar oleh jaringan. Distribusi etomidate diseluruh tubuh didukung oleh *lipid solubility* yang sedang dan sifat basanya yang lemah. Kira-kira 76 % etomidate menempel ke albumin tanpa tergantung konsentrasi obat kedalam plasma (*protein binding*: 76%). Metabolisme etomidate terjadi di hepar oleh plasma esterase. Waktu paruh eliminasi terminal adalah 2,6 jam. Tetapi berkurangnya konsentrasi albumin dalam plasma akan mengakibatkan kenaikan dramatis pada konsentrasi etomidate bebas dalam plasma. Cepatnya sadar kembali setelah pemberian etomidate dosis tunggal intravena terutama menunjukkan redistribusi obat tersebut dari otak ke lokasi-

lokasi jaringan yang tidak aktif. Metabolisme yang cepat juga mungkin menyokong pemulihan yang cepat.^{2,16,20,21}

2.1.4. Metabolisme

Etomidate dengan cepat dimetabolisir oleh hidrolisis terhadap rantai samping *etil ester* pada *carboxylic acid ester* menghasilkan suatu senyawa yang secara farmakologis tidak aktif. Etomidate sangat terikat protein dalam plasma darah dan dimetabolisme/hidrolisis oleh enzim mikrosom dihepar dan plasma esterase, dengan redistribusi paruh antara 2-5 menit dan eliminasi paruh 68-75 menit. Hidrolisis tersebut hampir total, sebagaimana terbukti diperolehnya kembali kurang dari 3 % dari dosis etomidate yang diberikan sebagai obat yang tidak berubah didalam urine. Kira-kira 85 % dosis tunggal intravena etomidate dapat diperoleh sebagai metabolit *carboxylic acid ester* didalam urine, sedangkan 10-13 % lainnya ada sebagai metabolit seperti ini di empedu. Secara keseluruhan, *clearence* untuk etomidate adalah lima kali dibandingkan thiopental sekitar 10-20 ml/kg/m, ini terlihat dari masa paruh eliminasi yang lebih singkat yaitu 2 sampai 5 jam.^{2,16,20,21}

2.1.5. Efek Samping

Penggunaan infus etomidate jangka panjang sebagai sedasi pada pasien kritis di unit perawatan intensif telah dikaitkan dengan meningkatnya angka kematian, yang disebabkan oleh penekanan sintesis steroid (baik glukokortikoid dan mineralokortikoid) di korteks adrenal. Dengan demikian, memberikan

kontribusi untuk penggunaan etomidate bagi penyakit kritis yang berhubungan dengan insufisiensi kortikosteroid. Efek ini telah dibuktikan setelah dosis tunggal, dan berlangsung sekitar 24 jam. Tidak ada bukti bahwa satu dosis induksi etomidate memiliki efek pada morbiditas atau kematian. Namun, beberapa sumber menyarankan memberikan dosis profilaksis steroid (misalnya hidrokortison) jika etomidate digunakan.³⁻⁷

Mioklonus kadang terlihat kira-kira pada sepertiga pasien yang dilakukan induksi anestesi dengan etomidate, sedangkan insiden hikap adalah sama untuk kedua obat. Pemberian suatu opioid (fentanyl 1 sampai 2 µg/kg iv) atau benzodiazepine pada sebelumnya untuk mengurangi insiden mioklonus yang berkaitan dengan pemberian etomidate. Walaupun mioklonus menyerupai bangkitan, ini dianggap tidak berbahaya dan ini tidak berkaitan dengan pelepasan muatan listrik epileptiform pada *EEG*. Jika tidak tersedia *EEG* monitoring, sulit untuk menganggap hal ini sebagai aktivitas kortikal.^{2,16,20,21}

Etomidate dalam formulasi propilen glikol dapat menyebabkan rasa sakit pada injeksi, efek samping ini dapat ditekan dengan formulasi lipid, terutama bila diinjeksikan kedalam vena kecil dapat dihilangkan dengan penambahan opioid. Terdapat 30 kali lipat perbedaan antara dosis efektif dan dosis mematikan dari etomidate, sehingga membuat etomidate sebagai agen yang sangat aman. Muntah paska operasi lebih umum dibandingkan dengan agen induksi lain.^{2,16,20,21}

2.1.6. Formulasi

Etomidate biasanya disajikan sebagai larutan berwarna untuk injeksi yang mengandung 2 mg/ml etomidate dalam larutan 35% propilen glikol (pH larutan 5.1, 4,965 mOsmol/kg), walaupun emulsi lemak (pH larutan 7.6, 400 mosmol/kg) dengan kekuatan setara juga telah diperkenalkan. Etomidate disajikan sebagai racemic campuran, tapi hanya D-isomer memiliki aktivitas farmakologis.^{2,16,20,21}

2.2. FISILOGI ADRENAL

Banyak senyawa telah dihasilkan oleh korteks adrenal (lebih kurang 40 macam) akan tetapi hanya sebagian yang dijumpai dalam darah antara lain kortisol, kortikosteron, aldosteron, dehidroepiandrosteron, androstenedion dan banyak lagi. Kerja fisiologis utama dari hormon adrenal khususnya glukokortikoid diantaranya adalah :^{15,17,23}

1. Mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yaitu memacu glikogenolisis, ketogenesis, glukoneogenesis, dan katabolisme protein.
2. Memiliki kerja anti insulin, glukokortikoid menaikkan glukosa, asam lemak dan asam amino dalam sirkulasi. Dalam jaringan perifer seperti otot, adipose dan jaringan limfoid, steroid adalah katabolik cenderung menghemat glukosa, pengambilan glukosa dan glikolisis ditekan.
3. Terhadap pembuluh darah meningkatkan respon terhadap katekolamin.
4. Meningkatkan aliran darah ginjal dan memacu eksresi air.

5. Pada dosis farmakologis menurunkan intensitas reaksi peradangan, dimana pada konsentrasi tinggi glukokortikoid menurunkan reaksi pertahanan seluler khususnya memperlambat migrasi leukosit kedalam daerah trauma, dan lain-lain.

Sintesis steroid adrenal bermula dari asetat atau kolesterol dan bergerak melalui beragam langkah enzimik ke pembentukan glukokortikoid. Jalan reaksi menyangkut sintesis permulaan kolesterol yang setelah terjadi pembelahan dan oksidasi serangkaian rantai samping, diubah menjadi *A5-pregnenolon*.^{15,17,25}

Kortek adrenal mengandung relatif banyak kolesterol, sebagian besar sebagai ester kolesteril yang berasal dari sintesis de novo dan sumber-sumber ekstra adrenal. Perubahan ester kolesteril menjadi kolesterol merupakan langkah yang perlu dalam sintesis steroid dan diatur oleh *ACTH*, dalam hal ini *ACTH* melakukannya dengan meningkatkan *cAMP*, yang mengaktifkan protein kinase, selanjutnya mengaktifkan protein-protein melalui fosforilasi untuk mengkatalisis hidrolisis kolesteril ester. Kinase ini awalnya juga meningkatkan 20-hidroksilasi kolesterol. Hasil akhir reaksi ini adalah *C-27 steroid 20 α , 22 β -dihidroksikolesterol* dan *17 α , 20 α -dihidroksikolesterol*. Senyawa ini diubah langsung menjadi *pregnenolon* atau *17 α -pregnenolon* dengan kehilangan bagian isokaproat aldehida yang terdapat pada rantai samping.^{15,17,24,25}

Sekresi *ACTH* diatur secara umpan balik oleh steroid yang beredar, pada manusia kortisol adalah regulator yang paling penting. Kortisol bebas di dalam darah memiliki umpan balik negatif terhadap pelepasan hormon pelepas kortikotropin (*corticotropin releasing hormone* atau *CRH*) dari hipotalamus dan

hipofisis. *CRH* turun melalui vena sistem portal hipofisis ke hipofisis anterior dan memicu sekresi *ACTH*. Respon *CRH* terhadap umpan balik negatif mengikuti irama diurnal, sehingga pada pagi hari *ACTH* dan kortisol dalam jumlah yang lebih besar dan lebih kecil pada malam hari, namun dalam keadaan stress baik fisik maupun nonfisik seperti nyeri, ketakutan, operasi, infeksi, latihan fisik, trauma, hipoglikemia atau tumor otak dan obat-obatan seperti kortikosteroid, hipnotik, irama sirkadian ini dapat berubah.^{15,17,24}

Kortisol merupakan unsur penting yang terlibat dalam respon stress, psikis maupun trauma begitu juga terhadap respon inflamasi. Efek kortisol ini diperantarai oleh interaksinya dengan sebuah reseptor spesifik yang terletak didalam sel target. Sehingga apabila ada sesuatu yang menimbulkan peningkatan kadar kortisol plasma maka kortisol yang salah satu fungsinya memicu metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dalam hal ini glukogenolisis, glukoneogenesis, katekolamin akan meningkat pula. Hormon adrenal memainkan peranan sentral dalam homeostasis glukosa, mekanisme pertahanan, respon terhadap stress, psikis dan trauma juga anabolisme protein. Tidak adanya fungsi kelenjar adrenal merupakan keadaan berbahaya pada manusia. Ini menjadi dasar bahwa pasien yang akan menjalani operasi, akibat respon stress yang meningkat baik psikis maupun karena stress operasi kadar glukosa dalam darahnya mengalami peningkatan. Disinilah letak kerja etomidate yaitu menghambat enzim β -hidroksilase yang mengubah *11 β -deoksikortisol* menjadi kortisol disintesis dari kolesterol yang salah satu efek supresi adrenalnya adalah penurunan kadar gula darah melalui proses-proses glukogenolisis, glukoneogenesis.^{15,21,24,25}

2.3. METABOLISME GLUKOSA

Bahan bakar disimpan dalam 3 bentuk yaitu glikogen (suatu polimer glukosa), trigliserida (masing-masing mengandung 3 asam lemak yang diesterifikasikan ke molekul gliserol), dan protein. Fungsi tunggal glikogen dan trigliserida pada metabolisme manusia adalah sebagai cadangan bahan bakar. Sebaliknya protein terutama dibentuk untuk bekerja sebagai katalisator, karier reseptor, dan komponen struktural tubuh.^{14,26,27}

Selama pencernaan, glukosa dan asam amino diabsorpsi dari usus, masuk sirkulasi dan disebarkan ke seluruh tubuh. Pankreas memonitor konsentrasi zat-zat gizi tersebut dalam sirkulasi, melalui sekresi insulin dan glukagon, mengatur penggunaan bahan bakar oleh jaringan tubuh lainnya. Insulin, suatu hormon anabolik, merangsang sintesis komponen makromolekular sel dan mengakibatkan penyimpanan bahan bakar yang berlebihan. Glukagon, suatu hormon katabolik, membatasi sintesis makromolekul dan menyebabkan pengeluaran zat gizi yang disimpan. Peningkatan konsentrasi glukosa dalam sirkulasi mengakibatkan peningkatan sekresi insulin dan pengurangan sekresi glukagon. Sebaliknya, penurunan glukosa darah mengakibatkan penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon. Insulin terutama bertanggung jawab untuk mempertahankan hubungan terbalik antara konsentrasi insulin dan glukagon dengan menghambat sekresi glukagon dari pankreas.^{14,24}

Untuk memenuhi kebutuhan bahan bakar jaringan yang tergantung pada glukosa, konsentrasi glukosa darah dipertahankan dalam batas 3-7 mmol/l (54-126 mg/dl) atau bila dikonversikan kedalam mg/dl yaitu hasil dalam mmol/l

dibagi dengan 0,0555. Mempertahankan glukosa darah dalam batas normal dinamakan homeostasis glukosa. Bila konsentrasi glukosa darah turun di bawah 1,5 mmol/l, otak tidak cukup disuplai oleh bahan bakar, kadar ATP otak mulai menurun, dan fungsi otak terganggu, sehingga dapat menimbulkan keadaan koma atau bahkan kematian.^{14,27}

Glukosa masuk ke sel secara efisien hanya bila ditranspor oleh protein spesifik yang terletak pada permukaan (plasma) membran sel. Sistem transpor glukosa dari jaringan lain, misalnya jaringan adiposa dan otot memerlukan insulin untuk aktivitasnya. Jadi, jaringan yang mempunyai karier glukosa yang diatur insulin hanya mengambil glukosa bila glukosa jumlahnya banyak. Selain menggunakan glukosa untuk pembentukan *ATP*, kebanyakan sel mengubah glukosa yang berlebihan menjadi molekul glikogen yang disimpan di hati. Di dalam hati, otot, dan jaringan lain, glukosa dipolimerisasikan membentuk glikogen (glikogenesis). Hati dan jaringan adiposa mengubah glukosa menjadi asam lemak (lipogenesis), kemudian disimpan oleh jaringan adiposa sebagai trigliserida. Jaringan yang meniadakan katabolisme glukosa menggantinya dengan lemak. Untuk mempertahankan kadar glukosa darah bila puasa terus berlangsung, hati memecah glikogen menjadi glukosa (glikogenolisis) dan mensintesis glukosa *de novo* (glukoneogenesis) dengan menggunakan asam amino sebagai substrat.^{14,24-27}

2.3.1. Glukagon

Glukagon adalah suatu polipeptida yang terdiri dari 29 asam amino. Hormon ini dihasilkan oleh sel α pulau langerhans. Glukagon menyebabkan

glikogenolisis dihepar dengan jalan merangsang enzim *adenil siklase* dalam pembentukan siklik *AMP*, kemudian siklik *AMP* ini mengaktifkan fosforilase, suatu enzim penting untuk glikogenolisis. Efek glukagon ini hanya terbatas pada hepar saja dan tidak dapat dihambat dengan pemberian penghambat adrenoreseptor. Jadi berbeda dengan epinefrin yang efeknya lebih luas serta diblok dengan obat – obatan adrenoreseptor β .²⁶⁻²⁹

Glukagon meningkatkan glukoneogenesis, disebabkan karena menyusutnya simpanan glikogen dalam hepar, karena dengan berkurangnya glikogen dalam hepar proses deaminasi dan transaminasi jadi lebih aktif. Dengan meningkatnya proses tersebut maka pembentukan kalori makin besar. Efek kalorigenik glukagon hanya dapat timbul bila ada tiroksin dan adrenokortikosteroid. Sekresi glukagon pankreas meninggi saat hipoglikemia dan menurun saat hiperglikemi. Sebagian besar glukagon endogen mengalami metabolisme di hati.²⁶⁻²⁹ Pada saat mencapai hati (lewat vena porta), sebagian besar glukagon endogen (dan insulin) dibersihkan dari sirkulasi darah oleh hati. Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat. Baik glikogenolisis maupun glukoneogenesis di hati turut menimbulkan efek hiperglikemi glukagon yang kerjanya berlawanan dengan kerja insulin. Insulin disekresikan sebagai respon langsung terhadap hiperglikemi, hormon ini akan membantu hati untuk menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen dan memfasilitasi ambilan glukosa oleh jaringan ekstra hepatic. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap hipoglikemi dan mengaktifkan glikogenolisis serta glukoneogenesis dihati yang menyebabkan pelepasan glukagon kedalam darah.²⁵⁻²⁹

2.3.2. Glikogenesis

Tahap pertama metabolisme karbohidrat adalah pemecahan glukosa (glikolisis) menjadi piruvat. Selanjutnya piruvat dioksidasi menjadi asetil *KoA*. Akhirnya asetil *KoA* masuk ke dalam rangkaian siklus asam sitrat untuk dikatabolisir menjadi energi. Proses di atas terjadi jika kita membutuhkan energi untuk aktivitas, misalnya berpikir, mencerna makanan, bekerja dan sebagainya. Jika kita memiliki glukosa melampaui kebutuhan energi, maka kelebihan glukosa yang ada akan disimpan dalam bentuk glikogen. Proses anabolisme ini dinamakan glikogenesis.^{14,26}

Glikogen merupakan bentuk simpanan karbohidrat yang utama di dalam tubuh. Unsur ini terutama terdapat didalam hati (sampai 6%), otot jarang melampaui jumlah 1%. Akan tetapi karena massa otot jauh lebih besar daripada hati, maka besarnya simpanan glikogen di otot bisa mencapai tiga sampai empat kali lebih banyak. Seperti amilum, glikogen merupakan polimer glukosa yang bercabang.^{14,25,26}

Glikogen otot berfungsi sebagai sumber heksosa yang tersedia dengan mudah untuk proses glikolisis di dalam otot itu sendiri. Sedangkan glikogen hati sangat berhubungan dengan simpanan dan pengiriman heksosa keluar untuk mempertahankan kadar glukosa darah, khususnya pada saat di antara waktu makan. Setelah 12-18 jam puasa, hampir semua simpanan glikogen hati terkuras habis. Tetapi glikogen otot hanya terkuras secara bermakna setelah seseorang melakukan olahraga yang berat dan lama.^{14,26}

2.3.3. Glikogenolisis

Jika glukosa dari diet tidak dapat mencukupi kebutuhan, maka glikogen harus dipecah untuk mendapatkan glukosa sebagai sumber energi. Proses ini dinamakan glikogenolisis. Glikogenolisis seakan-akan kebalikan dari glikogenesis, akan tetapi sebenarnya tidak demikian. Untuk memutuskan ikatan glukosa satu demi satu dari glikogen diperlukan enzim fosforilase. Enzim ini spesifik untuk proses fosforolisis rangkaian glikogen untuk menghasilkan glukosa 1-fosfat. Residu glukosil terminal pada rantai paling luar molekul glikogen dibuang secara berurutan sampai kurang lebih ada 4 buah residu glukosa yang tersisa pada tiap sisi cabang 1-6.^{14,26,28}

Glukan transferase dibutuhkan sebagai katalisator pemindahan unit trisakarida dari satu cabang ke cabang lainnya sehingga membuat titik cabang 1-6 terpajan. Hidrolisis ikatan 1-6 memerlukan kerja enzim pemutus cabang (*debranching enzyme*) yang spesifik. Dengan pemutusan cabang tersebut, maka kerja enzim fosforilase selanjutnya dapat berlangsung.^{14,24-26,28}

2.3.4. Glukoneogenesis

Suplai glukosa yang disimpan sebagai glikogen dalam hati terbatas, dan pada permulaan puasa (12 jam), tubuh harus mengambil bahan bakar lain untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Glukoneogenesis yang dilakukan oleh hati dan dalam arti yang lebih sempit oleh ginjal, menyediakan suplai glukosa yang tetap. Kebanyakan karbon yang digunakan untuk sintesis glukosa akhirnya berasal dari katabolisme asam amino. Laktat yang dihasilkan dalam sel

darah merah dan otot dalam keadaan anaerobik juga dapat berperan sebagai substrat untuk glukoneogenesis.^{14,24,26}

Glukoneogenesis terjadi jika sumber energi dari karbohidrat tidak tersedia lagi. Maka tubuh menggunakan lemak sebagai sumber energi. Jika lemak juga tak tersedia, barulah memecah protein untuk energi yang sesungguhnya protein berperan pokok sebagai pembangun tubuh.^{14,24,28} Dapat disimpulkan bahwa glukoneogenesis adalah proses pembentukan glukosa dari senyawa non karbohidrat, bisa dari lipid maupun protein. Secara ringkas, jalur glukoneogenesis dari bahan lipid maupun protein dijelaskan sebagai berikut:^{14,28}

1. Lipid terpecah menjadi komponen penyusunnya yaitu asam lemak dan gliserol. Asam lemak dapat dioksidasi menjadi asetil KoA. Selanjutnya asetil KoA masuk dalam siklus *Kreb's*. Sementara itu gliserol masuk dalam jalur glikolisis.
2. Untuk protein, asam amino penyusunnya masuk ke dalam siklus *Kreb's*.

Karena hati dapat membuat glukosa melalui glukoneogenesis dan menggunakan glukosa melalui glikolisis, maka harus ada suatu sistem pengaturan yang mencegah agar kedua lintasan ini bekerja secara serentak. Sistem pengatur juga harus menjamin bahwa aktivitas metabolik hati sesuai dengan status gizi tubuh, yaitu pembentukan glukosa selama puasa dan menggunakan glukosa pada saat glukosa banyak. Aktivitas glukoneogenesis dan glikolisis diatur secara terkoordinasi dengan cara perubahan jumlah relatif glukagon dan insulin dalam sirkulasi.^{14,24,28} Jadi bila glukosa banyak, glikolisis aktif dan glukoneogenesis dihambat dan bila kadar glukosa menurun, peningkatan glukagon mengakibatkan

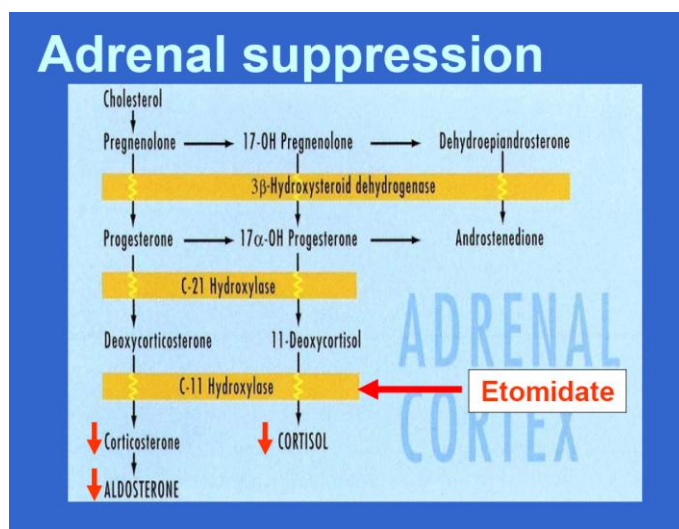
penurunan konsentrasi fruktosa 2,6 bisfosfat dan penghambatan yang sederhana pada glikolisis dan pengaktifan glukoneogenesis.^{14,24-26,28}

2.4. ETOMIDATE, ADRENAL SUPRESI, DAN PENURUNAN KADAR GULA DARAH

Etomidate menyebabkan supresi adrenokortikal dengan menimbulkan inhibisi yang tergantung dosis terhadap konversi kolesterol menjadi kortisol. Enzim spesifik yang diinhibisi oleh etomidate adalah *11- β -hidroksilase* terbukti oleh akumulasi *11-deoksikortikosteron*. Inhibisi enzim ini berlangsung 4–8 jam setelah pemberian etomidate dosis induksi. Masuk akal jika pasien yang mengalami sepsis atau perdarahan yang memerlukan respon kortisol yang adekuat akan menjadi lebih buruk jika etomidate diberikan. Sebaliknya supresi fungsi adrenokortikal dapat dianggap diinginkan dari sudut pandang anestesi yang bebas stress.^{21,22,24,28,29}

Aktivasi dan gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (*HPA axis*) hampir merupakan suatu fenomena yang umum terjadi setelah stres trauma dan pembedahan. Penggunaan etomidate jangka panjang berhubungan dengan adanya supresi adrenal. Pemberian etomidate telah diketahui dapat mensupresi fungsi kelenjar adrenal yang menghasilkan glukokortikoid, sehingga selanjutnya hal ini dapat mencetuskan terjadinya hipoglikemia. Paparan etomidate merupakan salah satu faktor risiko yang dapat diubah untuk terjadinya keadaan insufisiensi adrenal pada pasien yang sedang berpenyakit berat. Pemakaian etomidate dalam prosedur sedasi anestesi dan intubasi cepat pada pasien harus kembali dievaluasi.^{3,13,22,30-32}

Efek adrenal supresi dari etomidate dilaporkan bersifat reversibel dan dapat bertahan dalam waktu kurang dari 24 jam (< 6 jam pada sebagian besar kasus sekitar 2 sampai dengan 6 jam setelah pemberian).³ Pada pasien yang diinduksi dengan menggunakan etomidate, terjadi penurunan kadar kortisol diikuti oleh peningkatan kadar ACTH, *11-desoxycortisol* dan *17-hydroxyprogesterone*. Ini merupakan bukti yang kuat bahwa etomidate menghambat 11β -hydroxylation adrenal sehingga dapat menyebabkan kadar kortisol serum (glukokortikoid) menurun.^{11,24,25,32-34}



Gambar 1. Proses Etomidate menghambat enzim *11β*-hidroksilase dalam biosintesis kortisol.³²

Secara keseluruhan peran glukokortikoid terhadap metabolisme glukosa adalah menjaga kadar gula darah. Supresi terhadap kelenjar adrenal mengakibatkan terjadinya penurunan kadar glukokortikoid serum, sehingga proses glikogenolisis, glukoneogenesis, katabolisme protein, respon terhadap katekolamin,

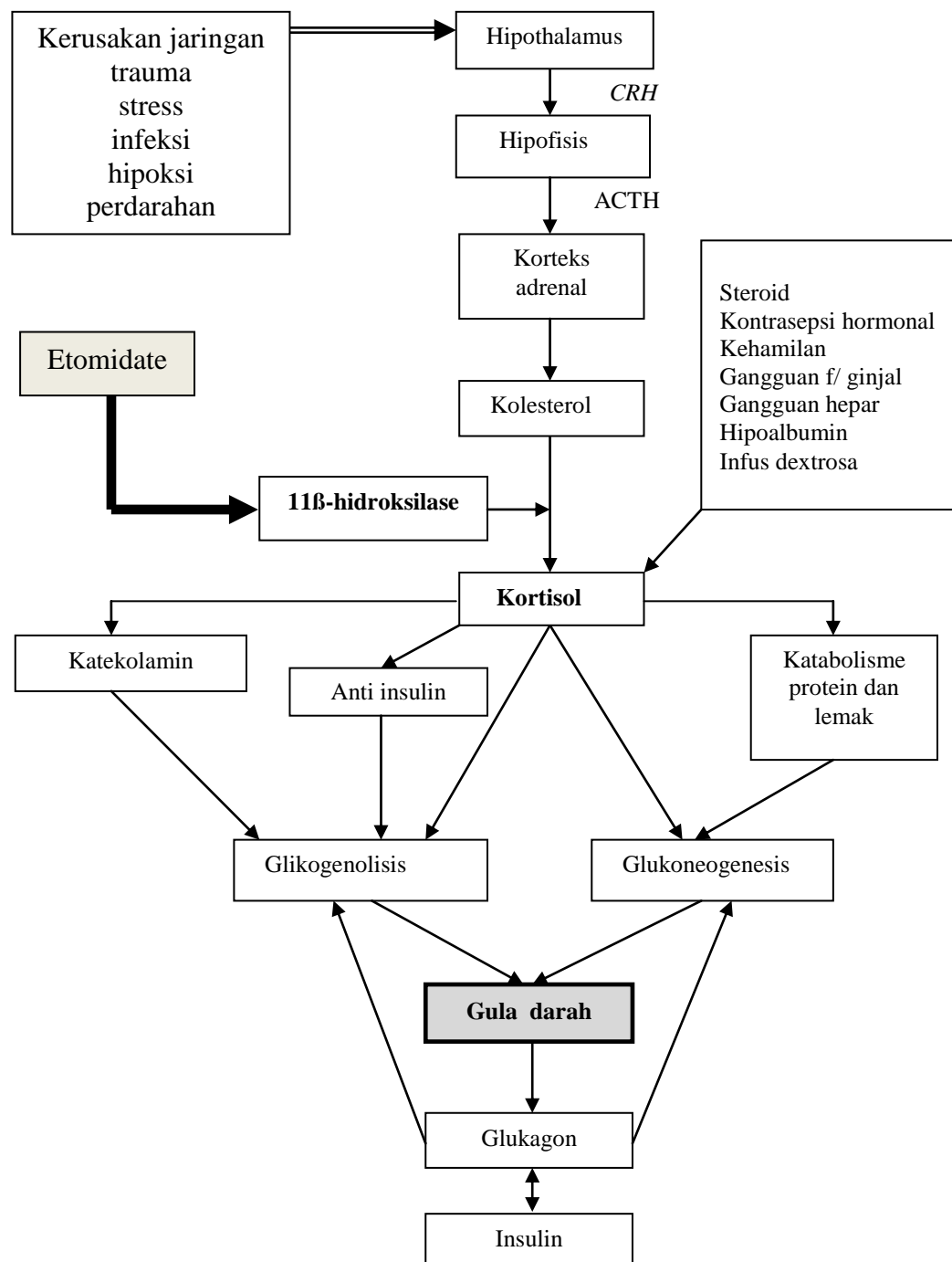
dan efek anti insulin dari glukokortikoid ini menurun. Penurunan efek glukokortikoid ini menyebabkan terganggunya fungsi mempertahankan kadar gula darah terutama pada pasien yang sedang dalam keadaan stres pembedahan atau trauma. Hal ini dapat mengakibatkan kadar gula darah menurun.^{13-17,25,31,33}

Peningkatan kadar gula darah dapat terjadi karena berbagai hal diantaranya respon stress operasi, seperti perubahan kardiovaskular, perubahan cairan dan elektrolit, perubahan respon imun, perubahan metabolit, obat-obatan anestesi laringoskopi, nyeri dan emosi yang semuanya mempengaruhi katekolamin, glukagon, insulin, kortisol serta metabolisme lemak dan karbohidrat.³⁵⁻³⁷

BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

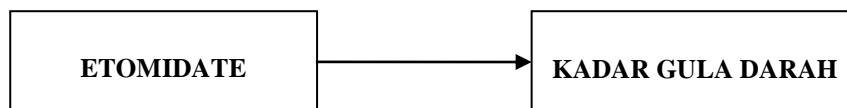
1.1. KERANGKA TEORI



Efek stress, kerusakan jaringan, trauma psikis maupun stress operasi, meningkatkan sekresi *ACTH*. Rangsang nyeri atau isyarat saraf jenis lain yang disebabkan oleh stress mula-mula dihantarkan ke area hipotalamus dan selanjutnya isyarat ini dipancarkan kembali ke eminensia mediana tempat *CRH* disekresi kedalam sistem portal hipofisis, daerah ini kemudian merangsang dilepaskannya *ACTH*. Hormon glukokortikoid utama yang dibuat dalam korteks adrenal tubuh yaitu kortisol, produksi kortisol diatur oleh lingkaran umpan balik negatif yang terdiri atas *CRH* (hipotalamus) dan *ACTH* (hipofisis anterior). Kortisol yang dibentuk dalam korteks adrenal disintesis oleh kolesterol dimana etomidate menghambat enzim β -hidroksilase yang mengubah *11* β -deoksikortisol menjadi kortisol disinilah letak adrenal supresi terjadi, kortisol mempunyai fungsi kerja mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yaitu memicu glikogenolisis, glukoneogenesis dan katabolisme protein dan lemak juga mempunyai efek anti insulin sehingga penurunan kortisol karena etomidate mempengaruhi penurunan proses-proses kerjanya yang salah satu hasil akhirnya adalah penurunan kadar gula darah. Hal ini juga dipengaruhi oleh steroid, penggunaan kontrasepsi hormonal, diabetes mellitus, kehamilan, gangguan fungsi hati dan ginjal, hipoalbumin juga infus dekstrosa. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap hipoglikemia menurun dalam keadaan hiperglikemi serta mengaktifkan glikogenolisis dan glukoneogenesis dihati yang menyebabkan pelepasan glukosa kedalam darah.^{15,21} Sebagian besar glukagon endogen mengalami metabolisme di hati. Baik glikogenolisis maupun glukoneogenesis di hati turut menimbulkan efek hiperglikemi glukagon yang kerjanya berlawanan

dengan kerja insulin. Insulin disekresikan sebagai respon langsung terhadap hiperglikemi, hormon ini akan membantu hati untuk menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen dan memfasilitasi ambilan glukosa oleh jaringan ekstra hepatic. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap hipoglikemi dan mengaktifkan glikogenolisis serta glukoneogenesis dihati yang menyebabkan pelepasan glukagon kedalam darah.²⁵⁻²⁹

1.2. KERANGKA KONSEP



Etomidate yang mempunyai efek supresi adrenal dapat mempengaruhi kadar gula darah.

3.3. HIPOTESIS

1. Terdapat penurunan kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,2 mg/kg intravena.
2. Terdapat penurunan kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,4 mg/kg intravena.
3. Penurunan kadar gula darah pada pemberian etomidate 0,4 mg/kg intravena lebih besar daripada etomidate 0,2 mg/kg intravena.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinik fase 4 dengan bentuk rancangan eksperimental ulang (*pretest posttest controlled group design*). Dalam rancangan eksperimental, pengukuran atau observasi dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan.³⁸

4.2. RUANG LINGKUP, TEMPAT, DAN WAKTU MELAKSANAKAN PENELITIAN

1. Ruang lingkup keilmuan : Anestesiologi, Farmakologi dan Patologi Klinik
2. Ruang lingkup tempat : Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang
3. Ruang lingkup waktu : Februari 2010 – April 2010

4.3. SAMPEL PENELITIAN

4.3.1. Sampel

Pasien yang menjalani operasi elektif dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Sampel yang ada dikelompokkan menjadi dua kelompok menggunakan *consecutive sampling* dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam sampel penelitian hingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.³⁹ Sampel dikelompokkan dengan cara acak, dimana pasien pertama dikelompokkan dalam kelompok 1 (E2), pasien kedua dimasukkan ke dalam kelompok 2 (E4), pasien ketiga masuk ke dalam kelompok 1 (E4) dan seterusnya secara berselang-seling. Peneliti tidak mengetahui pasien berikutnya (*blind*) karena urutan pasien berdasarkan pendaftaran di loket Instalasi Bedah Sentral yang berubah setiap harinya.

Kedua kelompok penelitian ini diberikan perlakuan yang berbeda sebagai berikut :

1. Kelompok 1 (E2) : menggunakan obat anestesi induksi etomidate 0,2 mg/kg intravena.
2. Kelompok 2 (E4) : menggunakan obat anestesi induksi etomidate 0,4 mg/kg intravena.

4.3.2. Kriteria inklusi :

1. Menjalani operasi elektif dengan anestesi umum
2. Status fisik ASA I
3. Laki – laki atau perempuan
4. Usia antara 19 - 50 tahun
5. Lama operasi sekitar 2 jam
6. Operasi dilakukan antara jam 08.00-10.00 WIB

4.3.3. Kriteria eksklusi :

1. Alergi terhadap obat yang digunakan dalam penelitian
2. Pasien menggunakan kortikosteroid
3. Pasien dengan kadar kolesterol > 200 mg/dl
4. Pasien menggunakan kontrasepsi hormonal
5. Pasien dengan diabetes mellitus
6. Pasien dengan kehamilan
7. Pasien dengan gangguan ginjal
8. Pasien dengan hipoalbumin
9. Pasien dengan gangguan fungsi hepar
10. Penggunaan infus dekstroza

4.3.4. Besar sampel penelitian

Besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus : ⁴

$$N1 = N2 = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d} \right)^2$$

N : jumlah sampel

Sd: perkiraan simpang baku = 20 mg/dl (kepustakaan)

d : selisih rerata kedua kelompok = 14,614 mg/dl (*clinical judgement*)

α : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) $\rightarrow 0,05$ maka $Z\alpha = 1,960$

β : tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan II) = 10 % maka $Z\beta = 1,282$
(*power*= 90%)

Dari perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel : $N = 19,685$ orang.

Dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 20 orang.

Total sampel adalah 40 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

1. Kelompok 1 (E2) : 20 orang
2. Kelompok 2 (E4) : 20 orang

4.4. VARIABEL PENELITIAN

4.4.1. Variabel Bebas

Pemberian obat anestesi induksi etomidate 0,2 mg/kg intravena atau etomidate 0,4 mg/kg intravena.

4.4.2. Variabel Tergantung

Kadar gula darah.

4.4.3 Definisi Operasional

1. Pemberian etomidate intravena

Merupakan variabel bebas dengan skala ordinal, dimana etomidate intravena sebagai obat anestesi induksi diberikan pada sampel, digunakan sejak awal induksi, diberikan bersama Enflurane, $O_2 : N_2O = 50\% : 50\%$.²¹

2. Kadar Gula Darah

Merupakan variabel tergantung dengan skala numerik yang menunjukkan kadar gula darah. Diambil dari sampel darah kapiler atau tepi yang kemudian diperiksa kadar gula darahnya. Pemeriksaan dengan menggunakan *Easy touch® GCU Multi Function Monitoring System (Analyzer)* dan *Easy touch® blood glucose test strips*.

4.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN

4.5.1. Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sebelum dan sesudah perlakuan. ⁴¹

1. *Lancet*
2. *Alcohol Swabs*

4.5.2. Bahan & alat yang digunakan selama perlakuan.

1. Mesin anestesi
2. Intubasi set
3. Fentanyl (analgetik)
4. Etomidate 0,2 mg/kg dan 0,4 mg/kg,
5. Enflurane, N₂O dan O₂
6. Vecuronium bromide (pelumpuh otot)

4.5.3. Bahan & alat yang digunakan untuk prosedur pemeriksaan kadar gula darah ¹⁹

1. *Easy touch® GCU Multi Function Monitoring System (Analyzer)*
2. *Easy touch® blood glucose test strips.*

4.6. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan prabedah di RSUP Dr.Kariadi pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, berdasarkan kriteria yang ditetapkan, penderita yang memenuhi kriteria ditentukan sebagai sampel. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*.

Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum operasi dan 6 jam sesudah induksi, kebutuhan cairan selama puasa sebelum operasi menggunakan Ringer Laktat. Penderita secara *random* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 (E2) : etomidate 0,2 mg/kg intravena dan kelompok 2 (E4) : etomidate 0,4 mg/kg intravena, sehingga masing-masing kelompok berjumlah 20 orang.

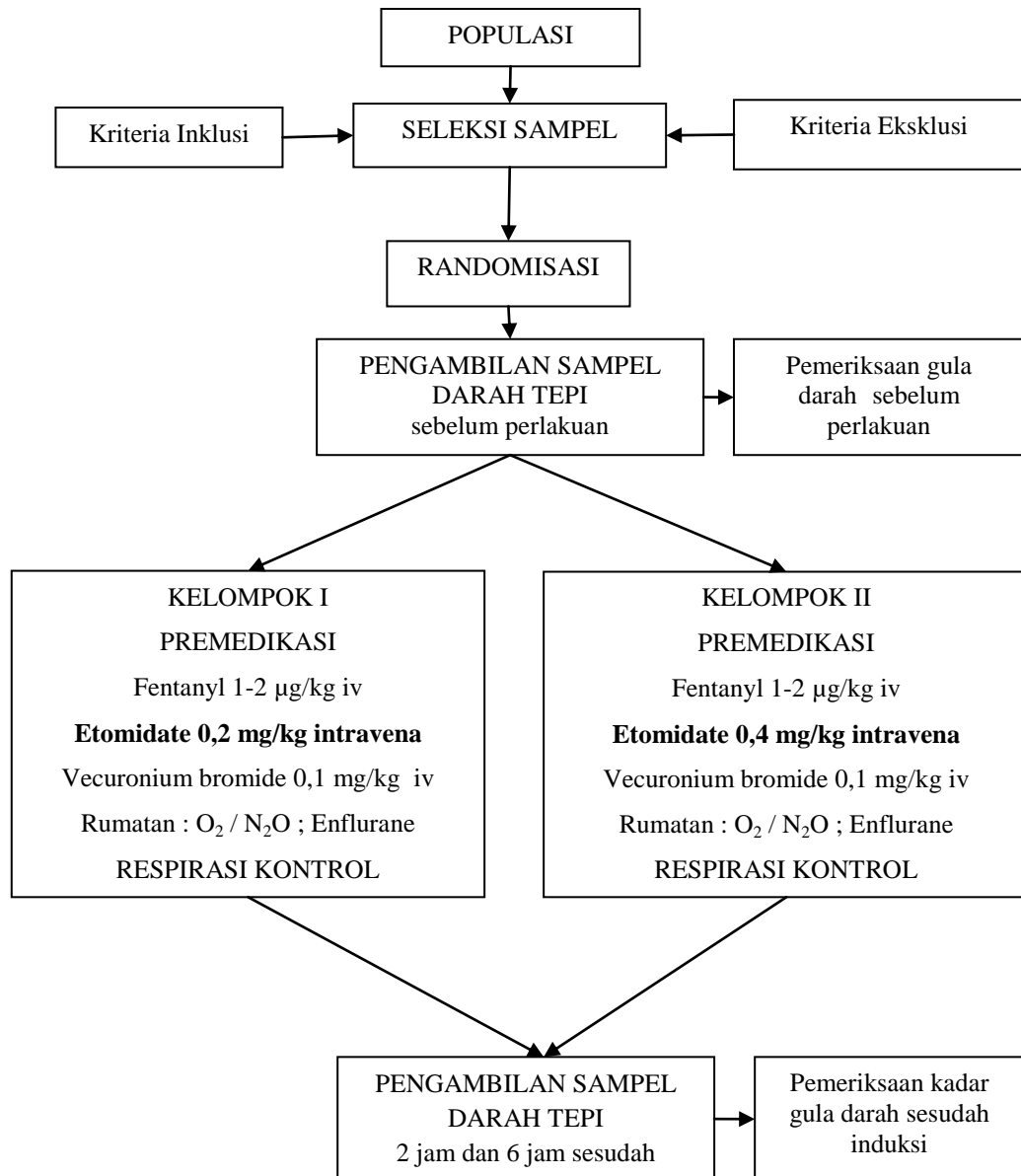
Darah diambil dari sampel darah tepi dengan *lancet* yang kemudian diukur dengan alat *Easy touch® GCU Multi Function Monitoring System (Analyzer)* dengan *Easy touch® blood glucose test strips* yang sebelumnya didesinfeksi dengan *alcohol swabs*.^{19,41}

Saat operasi semua pasien diinduksi dengan etomidate 0,2 mg/kg atau 0,4 mg/kg intravena. Untuk pemeliharaan anestesi pada kedua kelompok mendapat perlakuan yang sama, E2 menggunakan obat anestesi induksi etomidate 0,2 mg/kg intravena, sedangkan E4 menggunakan 0,4 mg/kg intravena. Anestesi dipertahankan pada seluruh kasus dengan inhalasi campuran Enflurane, N₂O : O₂ (50% : 50%).²¹

Setelah dilakukan kanulasi pada pembuluh vena, diberikan larutan saline fisiologis dan 1-2 µg/kg fentanyl. Kemudian dilakukan induksi anestesi dengan cara yang telah tersebut di atas. Pelumpuh otot digunakan Vecuronium bromide 0,1 mg/kg.

Pada semua kelompok sampel darah diambil sebelum dilakukan pemberian obat anestesi induksi dan setelah itu dilakukan pengambilan sampel darah pada 2 jam dan 6 jam paska induksi.^{19,41}

4.7. ALUR PENELITIAN



4.8. ANALISIS DATA

Data yang terkumpul kemudian diedit, di-koding dan di-entry ke dalam file komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning data*. Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik, berupa grafik dengan *box plot* pada gambaran kadar gula darah menurut kelompok perlakuan sebelum dan sesudah (etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg).

Analisis analitik dilakukan untuk menguji kadar gula darah kedua kelompok dengan uji *paired t-test* yaitu uji t yang digunakan untuk 2 kelompok berpasangan, yakni tiap subjek menjadi kontrol untuk dirinya atau pemilihan subjek satu kelompok berdasarkan pada karakteristik tiap subjek kelompok lainnya, bila sebaran datanya normal. Sebaran datanya tidak normal menggunakan Wilcoxon Rank sum test yaitu uji non parametrik untuk membandingkan 2 sampel independen dengan data ordinal atau data numerik. Untuk membedakan dua dosisnya digunakan independen *t-test* yaitu uji untuk 2 kelompok yang subjeknya dipilih secara terpisah, tidak tergantung kepada pemilihan subjek kelompok lainnya atau Man Whitney u-test. Semua perhitungan statistik menggunakan *software SPSS* versi 15. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

4.9. ETIKA PENELITIAN

Sampel penelitian diambil dari pasien yang menjalani operasi elektif di RSUP Dr.Kariadi Semarang dimana pasien diberikan kuesioner setelah diberikan penjelasan (*informed consent*) dari peneliti yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dipilih yang menjalani perawatan kelas 3 jamkesmas yang menyetujui untuk diikuti sertakan dalam peneliti. Pasien diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang dapat diperoleh pasien. Semua biaya penelitian ditanggung oleh penelitian sehingga tidak membebani rumah sakit dan pasien, termasuk etomidate diperoleh dengan cara membeli bukan sponsor. Semua perlakuan yang dialami pasien saat penelitian sama dengan perlakuan pasien lain yang diluar penelitian bahkan pasien yang masuk dalam penelitian mendapatkan pengawasan yang lebih baik. Pada penelitian ini kemungkinan terjadinya bahaya baik yang langsung maupun tidak langsung kecil bila digunakan dengan baik dan benar. Keuntungan bagi penderita adalah mendapatkan salah satu obat induksi yang baik yang memberikan respon kardiovaskular yang ringan, efek samping yang minimal dan yang utama tidak membahayakan pasien. Penderita tidak diasuransikan ataupun mendapat insentif dari peneliti. Penelitian dilaksanakan setelah ethical clearance terbit. Penelitian dilaksanakan di bangsal dan instalasi bedah sentral RSUP Dr.Kariadi Semarang. Keikutsertaan pasien dalam penelitian bersifat sukarela.Penderita bebas untuk ikut serta ataupun menolak ikut serta dalam penelitian ini,dan tidak ada pemaksaan untuk menjadi subyek penelitian ini. Apabila dalam perjalanan penelitian pasien menghendaki mengundurkan diri,peneliti menghormati keinginan tersebut.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang analisis pengaruh pemberian etomidate 0,2 mg/kg dan 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah (GD) pada 40 orang penderita yang menjalani operasi setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. Penderita dibagi menjadi 2 kelompok, masing-masing adalah :

1. Kelompok 1 (E2) : menggunakan obat anestesi induksi etomidate 0,2 mg/kg iv sebagai obat anestesi induksi.
2. Kelompok 2 (E4) : menggunakan obat anestesi induksi etomidate 0,4 mg/kg iv sebagai obat anestesi induksi.

Karakteristik data sampel penelitian berdasarkan variabel bebas yaitu E2 dan E4 kami tampilkan dalam tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Subyek pada masing – masing kelompok

No	Variabel	E2 (n = 20)	E 4 (n = 20)	<i>p</i> *
1	Usia pasien (th)	37,65 ± 10,654	37,20 ± 11,298	0,904
2	Berat badan (Kg)	51,05 ± 6,262	51,00 ± 10,377	0,779
3	SGOT (μ/l)	32,15 ± 12,339	26,45 ± 7,536	0,157
4	SGPT (μ/l)	38,30 ± 13,845	35,25 ± 10,432	0,437
5	Kolesterol (mg/dl)	126,00 ± 13,412	137,25 ± 26,782	0,369
6	Ureum (mg/dl)	21,95 ± 5,671	24,90 ± 7,276	0,161
7	Kreatinin (mg/dl)	0,7285 ± 0,1922	0,6770 ± 0,14131	0,341
8	Albumin (gr/dl)	3,365 ± 0,5133	3,435 ± 0,3297	0,611
9	Gula darah pre (mg/dl)	106,95 ± 15,453	102,60 ± 12,696	0,445

* : Uji beda E2 vs E4

Kajian karakteristik menunjukkan bahwa kedua kelompok adalah identik/sama/homogen

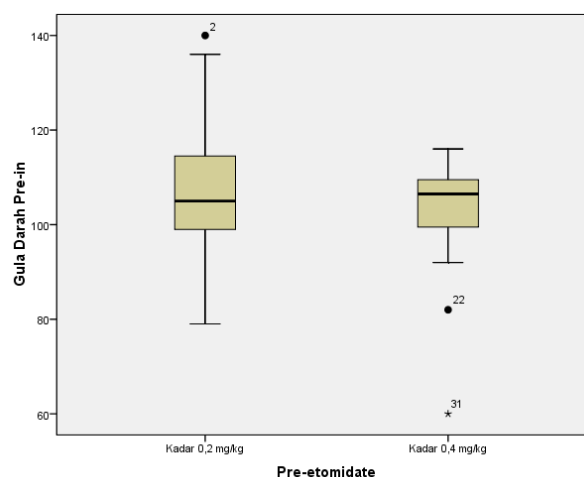
Tabel 3 menunjukkan data sebelum perlakuan antara E2 dan E4, didapatkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan kadar gula darah berdistribusi normal bila $p > 0,05$.

Tabel 3. Uji normalitas kadar gula darah sebelum perlakuan

Variabel	Perlakuan	Mean	Median	p^*	Distribusi
Gula darah sebelum perlakuan	E 2	$106,95 \pm 15,453$	$105,00 \pm 15,453$	0,439	Normal
	E 4	$102,60 \pm 12,696$	$106,50 \pm 12,696$	0,000	tidak normal

* $> 0,05$ distribusi data normal (*Shapiro-Wilk*)

Rata-rata kadar gula darah pasien sebelum perlakuan pada E2 adalah $106,95 \pm 15,453$ mg/dl, $p = 0,439$ sebaran data normal namun didapatkan 1 sampel dengan kadar gula darah sebelum perlakuan diluar sebaran data normal sedangkan pada E4 adalah $102,60 \pm 12,696$ mg/dl, $p = 0,000$ sebaran data tidak normal sebab didapatkan 2 sampel dengan kadar gula darah sebelum perlakuan diluar sebaran data normal, secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Distribusi data kadar gula darah sebelum perlakuan

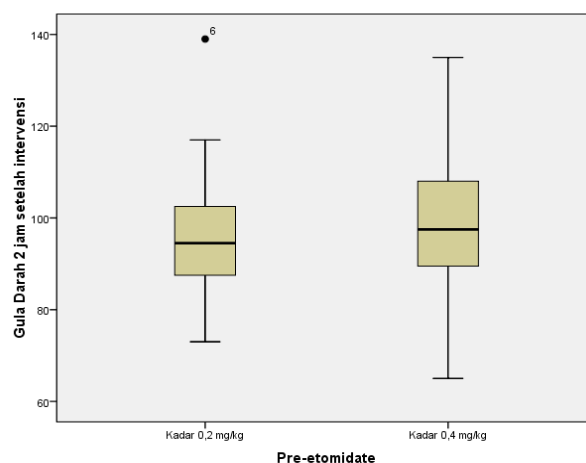
Sementara pada tabel 4 menunjukkan data 2 jam sesudah perlakuan pada E2 dan E4 didapatkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan kadar gula darah berdistribusi normal bila $p > 0,05$.

Tabel 4. Uji normalitas kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan

Variabel	Perlakuan	Mean	Median	p^*	Distribusi
Gula darah 2 jam sesudah perlakuan	E 2	$96,40 \pm 14,996$	$94,50 \pm 14,996$	0,166	Normal
	E 4	$99,35 \pm 15,938$	$97,50 \pm 15,938$	0,674	Normal

* $> 0,05$ distribusi data normal (*Shapiro-Wilk*)

Rata-rata kadar gula darah pasien sesudah perlakuan pada E2 adalah $96,40 \pm 14,996$ mg/dl , $p = 0,166$ sebaran data normal namun ada 1 sampel kadar gula darah sebelum perlakuan diluar sebaran data normal sedangkan pada E4 adalah $99,35 \pm 15,938$ mg/dl, $p = 0,674$ sebaran data normal, secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Distribusi data kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan

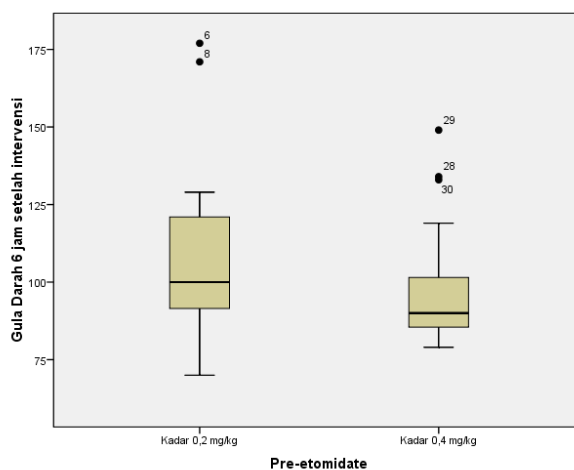
Tabel 5 menunjukkan data 6 jam sesudah perlakuan pada E2 dan E4 didapatkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan kadar gula darah berdistribusi normal bila $p > 0,05$.

Tabel 5. Uji normalitas kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan

Variabel	Perlakuan	Mean	Median	p^*	Distribusi
Gula darah 6 jam sesudah perlakuan	E 2	108,85 \pm 27,238	100,00 \pm 14,996	0,016	tidak normal
	E 4	98,25 \pm 19,878	90,00 \pm 15,938	0,001	tidak normal

* $> 0,05$ distribusi data normal (*Shapiro-Wilk*)

Rata-rata kadar gula darah pasien 6 jam setelah perlakuan pada E2 adalah 108,85 \pm 27,238 mg/dl , $p = 0,016$ sebaran data tidak normal sebab ada 2 sampel kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan diluar sebaran data normal sedangkan pada E4 adalah 98,25 \pm 19,878 mg/dl, $p = 0,001$ sebaran tidak normal sebab ada 2 sampel dengan kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan diluar sebaran data normal, secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Distribusi data kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan

Data kemudian dianalisis secara parametrik menggunakan uji *pair t-test* karena sebaran data normal untuk melihat perbedaan kadar gula darah antara 2 jam sesudah pemberian E2 maupun E4. Sedangkan untuk sebelum dan 6 jam sesudah perlakuan menggunakan *wilcoxon Rank sum test* yaitu uji non parametrik untuk membandingkan 2 sampel independen dengan data ordinal atau numerik untuk distribusi data yang tidak normal.

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* digambarkan pada tabel 2, dimana karakteristik umum subyek pada masing–masing kelompok baik E2 dan E4 memiliki distribusi yang bervariasi dimana data yang berdistribusi normal bila $p > 0,05$ sedangkan yang tidak normal bila $p < 0,05$.

Kami lakukan perbandingan uji *Friedman* pada E2 seperti ditunjukkan tabel 6 untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar gula darah yang bermakna dalam kelompok tersebut, kami dapatkan hasil bermakna $p < 0,05$. Selanjutnya kami lakukan pemeriksaan *post hoc Wilcoxon* untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah mana yang bermakna.

Tabel 6. Uji *Friedman* E2

Perlakuan	Mean	Median	p^*	p^{**}
Sebelum	106,95 ± 15,453	105,00 ± 15,453	0,439	
2 jam sesudah	96,40 ± 14,966	94,50 ± 14,966	0,166	0,029
6 jam sesudah	108,85 ± 27,238	100,00 ± 27,238	0,016	

* $> 0,05$ distribusi normal (*Shapiro-Wilk*)

** $< 0,05$ bermakna (uji *Friedman*)

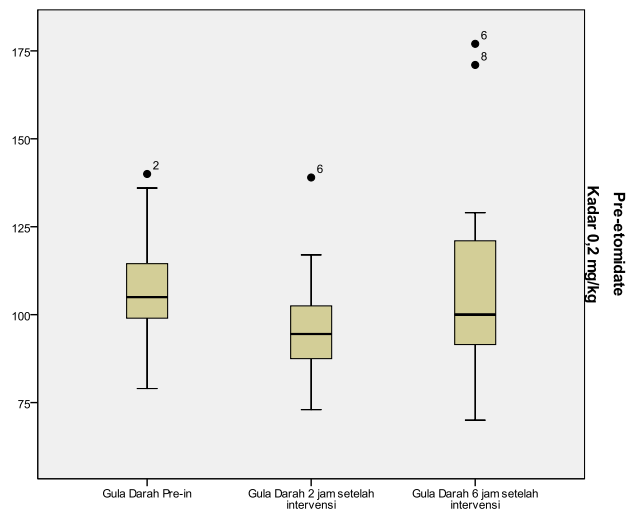
Uji wilcoxon untuk E2 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar gula darah sebelum dan kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan serta kadar gula darah antara 2 jam dan 6 jam setelah perlakuan, dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Uji *post hoc* Wilcoxon E2

Perlakuan	<i>p</i> *
GD sebelum dan 2 jam sesudah	0,050
GD sebelum dan 6 jam sesudah	0,687
GD 2 jam dan 6 jam sesudah	0,016

* < 0,05 bermakna (uji *post hoc* Wilcoxon)

Rata – rata kadar gula darah pasien pada E2 sebelum perlakuan adalah $106,95 \pm 15,453$ mg/dl, $p = 0,439$ sebaran data normal namun ada 1 sampel dengan kadar gula darah sebelum perlakuan diluar sebaran data normal; 2 jam sesudah perlakuan adalah $96,40 \pm 14,966$ mg/dl , $p = 0,166$, sebaran data normal namun ada 1 sampel dengan kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan dengan kadar gula darah diluar sebaran data normal ; dan 6 jam sesudah perlakuan adalah $108,85 \pm 27,238$, $p = 0,016$ sebaran data tidak normal sebab didapatkan 2 sampel dengan kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan diluar sebaran data normal, secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Distribusi data E2 sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan

Kami lakukan perbandingan uji *Friedman* pada E4 seperti ditunjukkan tabel 8 untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar gula darah yang bermakna dalam kelompok tersebut, kami dapatkan hasil bermakna $p < 0,05$. Selanjutnya kami lakukan pemeriksaan *post hoc Wilcoxon* untuk mengetahui perbedaan kadar gula darah mana yang bermakna.

Tabel 8. Uji *Friedman* E4

Perlakuan	Mean	Median	p^*	p^{**}
Sebelum	$102,60 \pm 12,696$	$106,50 \pm 12,696$	0,000	
2 jam sesudah	$99,35 \pm 15,938$	$97,50 \pm 15,938$	0,674	0,007
6 jam sesudah	$98,25 \pm 19,878$	$90,00 \pm 19,878$	0,001	

* $> 0,05$ distribusi normal (*Shapiro-Wilk*)

** $< 0,05$ bermakna (uji *Friedman*)

Dari uji *wilcoxon* untuk E4 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar gula darah sebelum dan kadar gula darah 2 jam sesudah perlakuan serta

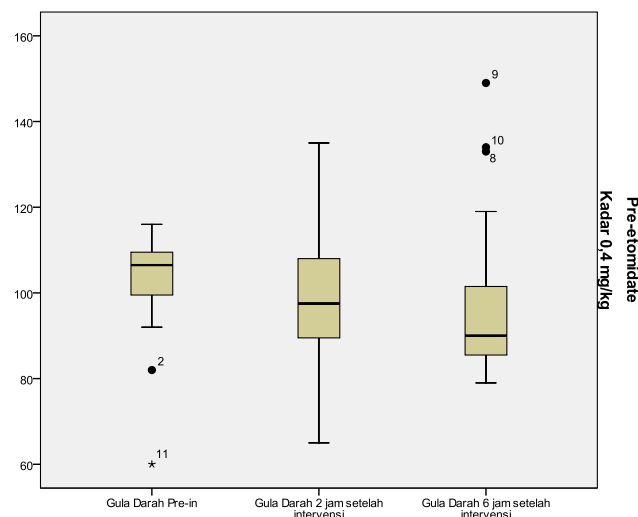
kadar gula darah sebelum dan 6 jam sesudah perlakuan dan kadar gula darah antara 2 jam dan 6 jam setelah perlakuan, dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Uji *post hoc* Wilcoxon E4

Perlakuan	<i>p</i> *
GD sebelum dan 2 jam sesudah	0,041
GD sebelum dan 6 jam sesudah	0,041
GD 2 jam dan 6 jam sesudah	0,041

* < 0,05 bermakna (uji *post hoc* Wilcoxon)

Rata-rata kadar gula darah pasien pada E4 sebelum perlakuan adalah $102,60 \pm 12,696$ mg/dl, $p = 0,000$ sebaran data tidak normal sebab ada 2 sampel dengan kadar gula darah sebelum perlakuan diluar sebaran data normal; 2 jam sesudah perlakuan adalah $99,35 \pm 15,938$ mg/dl, $p = 0,674$,sebaran data normal; dan 6 jam sesudah perlakuan adalah $98,25 \pm 19,878$, $P=0,001$ sebaran data tidak normal sebab didapatkan 2 sampel dengan kadar gula darah 6 jam sesudah perlakuan diluar sebaran data normal, secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Distribusi data E4 sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan

Uji hipotesis terdapat 3 variabel tergantung yaitu kadar gula darah sebelum induksi, 2 jam dan 6 jam setelah induksi etomidate. Sedangkan variabel bebasnya terdapat 2 variabel yaitu etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg.

Berdasarkan data deskriptif, 2 jam setelah induksi didapatkan sebaran / distribusi data yang normal ($p > 0,05$) pada E2 maupun E4 sehingga uji yang digunakan adalah uji *T-test*. Sedangkan sebelum perlakuan dan 6 jam sesudah pemberian etomidate baik pada E2 maupun E4 didapatkan sebaran / distribusi data yang tidak normal pada E4, sehingga uji yang digunakan adalah *Man Whitney*.

Data kemudian dianalisis secara parametrik untuk masing-masing kelompok baik E2 maupun E4 menggunakan uji *Friedman*, karena hasil analisis oleh uji *Friedman* terbukti terdapat perbedaan bermakna dimana $p < 0,05$ maka uji dilanjutkan untuk mengetahui batas kemaknaan dengan uji *post hoc Wilcoxon*.

Hasil analisis penelitian tentang pengaruh pemberian etomidate 0,2 mg/kg dan 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah ditampilkan pada tabel 10, nampak bahwa terdapat perbedaan bermakna antara sebelum dan sesudah pemberian etomidate. Pada E2 terdapat perbedaan bermakna antara sebelum dan 2 jam sesudah perlakuan $p = 0,05$; 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan $p = 0,016$. Sedangkan pada E4 terdapat perbedaan bermakna baik sebelum dan 2 jam sesudah $p = 0,041$; sebelum dan 6 jam sesudah $p = 0,041$; maupun 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan $p = 0,041$. Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara E2 dan E4 dalam menyebabkan penurunan kadar gula darah baik 2 jam $p = 0,550$ maupun sesudah 6 jam pemberian $p = 104$.

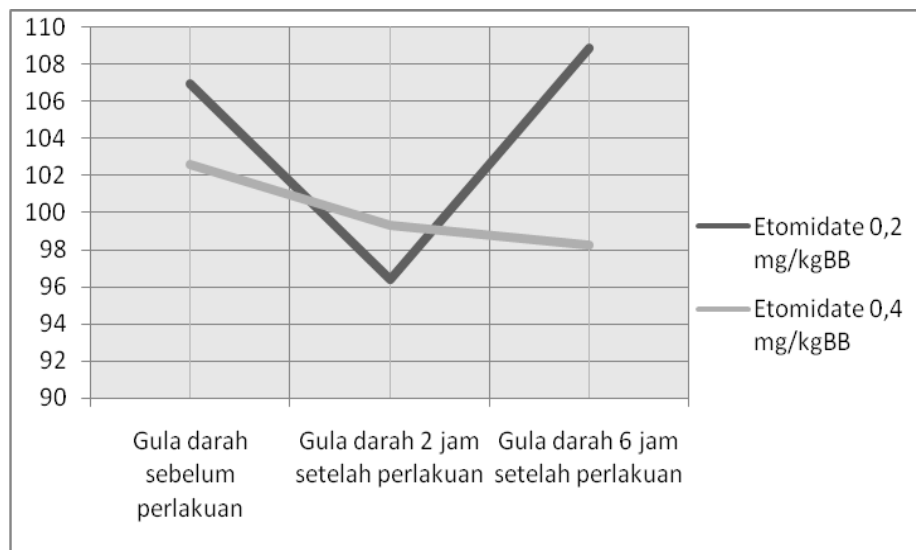
Tabel 10. Nilai rerata dan simpang baku kadar gula darah pada tiap perlakuan antara kelompok E2 dan E4

Variabel	Perlakuan	Mean	P*	P**
GD sebelum – 2 jam sesudah	E 2	106,95 ± 15,453 96,40 ± 14,966	0,029	0,050
	E4	102,60 ± 12,696 99,35 ± 15,938	0,007	0,041
GD sebelum – 6 jam sesudah	E 2	106,95 ± 15,453 108,85 ± 27,238	0,029	0,687
	E4	102,60 ± 12,696 98,25 ± 19,878	0,007	0,041
GD 2 jam – 6 jam sesudah	E 2	96,40 ± 14,966 108,85 ± 27,238	0,029	0,016
	E4	99,35 ± 15,938 98,25 ± 19,878	0,007	0,041

* < 0,05 bermakna (uji *Friedman*)

** < 0,05 bermakna (uji *post hoc Wilcoxon*)

Grafik 1. Kadar gula darah sebelum, 2 jam dan 6 jam pasca operasi pada kedua kelompok E2 dan E4



BAB 6

PEMBAHASAN

Hasil analisis penelitian ini menunjukkan bahwa etomidate terbukti secara statistik menurunkan kadar gula darah baik pada E2 maupun E4 tetapi masih dalam batas normal atau secara klinik tidak bermakna. Hasil penelitian ini didukung oleh pengamatan Banerjee A, pemberian etomidate mensupresi kelenjar adrenal, mencetuskan terjadinya hipoglikemia.¹³

Stress operasi menimbulkan efek hiperglikemi pada responden yang menjalani operasi usia 30–35 tahun dengan berat badan 52–64 kg terbukti berbeda bermakna meningkatkan kadar gula darah pre operasi dibandingkan dengan 30 menit, 60 dan 120 menit ($p < 0,01$). Begitu juga efek penurunan dan peningkatan kortisol akibat stress operasi ($p < 0,01$). Sesuai penelitian ini usia dan berat badan menjadi karakteristik dalam penelitian.³⁵

Peningkatan kadar gula darah dapat terjadi karena beberapa alasan diantaranya perubahan kardiovaskuler, volume distribusi darah, perubahan respirasi, perubahan cairan dan elektrolit, perubahan suhu, perubahan respon imun, koagulasi perubahan urin dan metabolit, obat–obatan anestesi, laringoskopi intubasi, nyeri, emosi, ansietas, sehingga mempengaruhi katekolamin, glukagon, insulin dan kortisol serta metabolisme karbohidrat lemak dan protein.³⁵⁻³⁶ Adanya hubungan antara respon stress operasi pembedahan abdominal dengan peningkatan kadar gula darah pada manusia dan hewan coba dimana hasilnya bermakna secara statistik ($p < 0,05$).³⁷

Pengamatan dokter di Inggris tahun 1996, pasien yang dilakukan kardioversi awal sebelum induksi etomidate, kadar gula darah pasien normal, setelah tindakan kadar gula darah menurun menjadi 90 mg/dl, tetapi pada pengamatan ini tidak dilakukan tindakan invasif lebih lanjut seperti operasi dan manipulasi obat-obatan anestesi yang dapat mempengaruhi kadar gula darah. Etomidate mengganggu produksi steroid dengan menghambat enzim *11 β -hidroksilasi* dan *cholesterol side-chain enzyme* secara reversibel. Efek dari supresi adrenal ini salah satunya dapat menimbulkan hipoglikemia. Ini menjadi dasar salah satu kekhawatiran penggunaan etomidate akan efek supresi adrenal yang memicu timbulnya insiden hipoglikemi. Insidensi hipoglikemi sesudah pemberian etomidate ini terjadi pada pasien-pasien yang tidak menjalani tindakan invasif seperti yang diamati oleh beberapa ahli sebelumnya. Sedangkan pada penelitian ini penggunaan etomidate dilakukan pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum dimana banyak faktor yang dapat mempengaruhi jalannya penelitian.^{2,11-13}

Penurunan berat badan berkorelasi dengan penurunan kadar insulin ($p < 0,001$) dan penurunan PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) aktif ($p = 0,016$). Pada penelitian ini terbukti bahwa penurunan kadar insulin berkorelasi dengan penurunan kadar PAI-1 aktif ($p = 0,003$).⁴²

Penelitian ini membandingkan waktu pengambilan kadar gula darah sebelum, 2 jam dan 6 jam sesudah perlakuan. Sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa efek supresi adrenal etomidate bersifat reversibel dan dapat bertahan dalam 24 jam (< 6 jam pada sebagian besar kasus sekitar 2 sampai dengan 6 jam setelah

pemberian).³ Pada pasien yang diinduksi dengan menggunakan etomidate, terjadi penurunan kadar kortisol. Ini merupakan bukti yang kuat bahwa etomidate menghambat *11 β -hydroxylation* adrenal sehingga dapat menyebabkan kadar kortisol serum (glukokortikoid) menurun.³²

Alasan lain mengapa penelitian ini dilakukan bahwa dengan peningkatan gula darah durante maupun paska operasi akan meningkatkan resiko mortalitas dan morbiditas seperti timbulnya infeksi paska pembedahan pada pasien yang menjalani operasi sehingga akan menambah beban biaya pasien dan rumah sakit, sesuai dengan penelitian yang dilakukan Ashar, Julia, Sharon dkk, bahwa insiden peningkatan kadar gula darah paska operasi terbukti bermakna secara statistik dari 2090 pasien yang menjalani operasi 1568 pasien (75 %) mengalami peningkatan kadar gula darah paska operasi ($p < 0,001$).⁴³

Adanya hubungan efek anestesi dan pembedahan terhadap kadar gula darah diteliti pada anak usia 2 bulan sampai 15 tahun sebanyak 28 pasien 16 laki-laki dan 12 perempuan yang akan menjalani operasi telinga hidung tenggorok, ortopaedi, mata, plastik dan pembedahan yang lain tentang hubungan usia pasien, berat badan, penggunaan volatile anestesi halotan dan pelumpuh otot dengan kadar gula darah sebelum dan sesudah perlakuan. Dimana untuk parameter tersebut diatas diujikan sebelum dan 15 menit setelah perlakuan, memberikan peningkatan kadar gula darah sesudah perlakuan secara signifikan. Dari hasil penelitian ini ternyata bahwa karakteristik yang disebutkan tadi terbukti terdapat perbedaan yang bermakna dimana ($p < 0,05$).⁴⁴

Pemberian etomidate ini yang mempunyai efek supresi adrenal yang mengakibatkan terjadinya hipoglikemi, justru menguntungkan bagi pasien yang menjalani operasi, dimana etomidate dapat mempertahankan/menekan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan karena berbagai respon stress yang disebutkan tadi tetap dalam keadaan normoglikemi yang kadarnya dapat dipertahankan selama kurang lebih 24 jam. Sehingga kekhawatiran terjadinya hipoglikemi ini dapat disingkirkan. Benar bahwa etomidate terbukti secara bermakna menurunkan kadar gula darah baik pada kelompok E2 maupun E4, namun penurunan ini masih dalam batas normal atau tetap dalam batasan normoglikemi dimana sesuai dengan kesepakatan *ADA (American Diabetes Association)* dikatakan bahwa yang dimaksud hipoglikemi adalah kadar gula darah < 80 mg/dl dengan gejala atau kadar gula darah < 60 mg/dl tanpa gejala. Artinya penurunan kadar gula darah akibat pemberian etomidate baik pada E2 maupun E4 masuk dalam batas aman bagi pasien yang menjalani operasi baik durante ataupun paska operasi yang akan mengurangi insidensi morbiditas dan mortalitas sehingga akan mempercepat proses penyembuhan yang akan mempersingkat lama tinggal di rumah sakit yang pada akhirnya akan meringankan beban pasien dan rumah sakit.

Terdapat hubungan antara hiperglikemi dengan gangguan fungsi hati dimana gangguan fungsi hati mempengaruhi metabolisme glukosa sehingga mempengaruhi hasil penelitian, oleh karena itu pada penelitian ini pasien yang masuk kriteria inklusi harus memenuhi kriteria nilai SGPT/SGOT normal.⁴

Ada hubungan antara kadar gula darah dengan gangguan fungsi ginjal pada pasien yang menjalani operasi *Coronary Arterial Bypass Graft (CABG)*, dari

455 pasien yang diteliti 15 mengalami gagal ginjal akut, 148 disfungsi ginjal dan 292 normal dengan mortality rate 40 %; 5,4 %; 0,3 % didapatkan karena tingginya kadar glukosa paska operasi ($p < 0,05$). Dimana pada penelitian kadar ureum dan kreatinin harus dalam batas normal sehingga fungsi ginjal diperiksa dengan mengetahui kadar ureum kretinin sebelum operasi.^{46,47}

Hubungan antara masa tubuh, lemak, lipoprotein dan kolesterol pada wanita obesitas sangat erat. Semakin tinggi kadar kolesterol pasien ini akan meningkatkan kadar kortisol plasma karena kolesterol berperan mensinteis kortisol plasma, yang akan berpengaruh pada kadar gula darah. Hal ini berhubungan dengan karakteristik penelitian dimana kadar kolesterol akan mempengaruhi kadar gula darah. Begitu juga adanya hubungan antara obesitas sentral dengan adiponektin pasien geriatri dengan penyakit jantung koroner menyebutkan bahwa kadar gula darah berhubungan dengan obesitas dan usia.⁴⁸⁻⁵⁰

Hubungan antara lingkar pinggang dengan kadar gula darah terbukti berbeda bermakna, begitu juga dengan peningkatan usia dengan meningkatnya usia prevalensi perubahan metabolik semakin besar ($P < 0,05$). Tampak terjadi peningkatan jumlah kejadian perubahan metabolik dengan peningkatan umur. Hasil penelitian tahun 2004 ini sejalan dengan ditemukannya kejadian sindroma metabolik paling sedikit terjadi pada usia 20 - 30 tahun, dan terbanyak pada usia 30 - 39 tahun, juga sesuai dengan karakteristik penelitian ini.⁵¹

Distribusi etomidate diseluruh tubuh didukung oleh *lipid solubility*. Kira-kira 76 % etomidate menempel ke albumin tanpa tergantung konsentrasi obat kedalam plasma (protein binding : 76%). Metabolisme etomidate terjadi di hepar

dan oleh *plasma esterase*. Tetapi berkurangnya konsentrasi albumin dalam plasma akan mengakibatkan kenaikan dramatis pada konsentrasi etomidate bebas dalam plasma. Cepatnya sadar kembali setelah pemberian etomidate dosis tunggal intravena terutama menunjukkan redistribusi obat tersebut dari otak ke lokasi-lokasi jaringan yang tidak aktif. Metabolisme yang cepat juga mungkin menyokong pemulihan yang cepat. Oleh karena itu pemeriksaan fungsi hati dan albumin dimasukkan dalam penelitian.^{2,16,20,21}

Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang meneliti pengaruh pemberian etomidate terhadap kadar kortisol plasma, penelitian ini menganalisis pengaruh pemberian etomidate terhadap kadar gula darah lebih spesifik lagi dalam dua dosis yang berbeda. Diharapkan dapat mengetahui dosis yang efektif yang masih dapat memberikan efek induksi dapat mempertahankan/menekan kadar gula darah dalam kondisi normoglikemi.

Penelitian ini semakin menguatkan bahwa kekhawatiran penggunaan etomidate akan efek supresi adrenal yang mengakibatkan hipoglikemi disingkirkan, terbukti bahwa secara statistik ($p < 0,05$) etomidate bermakna menurunkan kadar gula darah baik dalam dosis 0,2 mg/kg maupun 0,4 mg/kg, tetapi penurunan kadar gula darah akibat etomidate bukan hal yang menghawatirkan justru menguntungkan untuk pasien yaitu tetap terjaganya kondisi normoglikemi, yang akhirnya menurunkan mortalitas dan morbiditas.¹³

Keterbatasan penelitian ini yaitu jenis operasi yang bervariasi mempengaruhi hasil penelitian, tetapi selama karakteristik kedua subyek penelitian sama dan homogen diharapkan tidak mengurangi signifikansi hasil penelitian.⁴⁴

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

Hasil analisis pengaruh pemberian etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah adalah :

1. Terdapat penurunan bermakna secara statistik kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,2 mg/kg, tetapi masih dalam batas normal (secara klinis tidak bermakna)
2. Terdapat penurunan bermakna secara statistik kadar gula darah sesudah pemberian etomidate 0,4 mg/kg, tetapi masih dalam batas normal (secara klinis tidak bermakna)
3. Etomidate 0,4 mg/kg menurunkan kadar gula darah lebih besar daripada etomidate 0,2 mg/kg , tetapi tidak bermakna.

7.2. Saran

1. Etomidate dosis 0,2 dan 0,4 mg/kg intravena merupakan obat induksi yang aman dari resiko hipoglikemi.
2. Perlu dilakukan penelitian yang membandingkan pasien yang mendapat etomidate dengan yang mendapatkan obat induksi lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murry MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology. 3th ed. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002 : 127 – 51.
2. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD, Ruiz RM. Intravenous anesthetics. In : Miller RD ed. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2009 : 26.
3. Bryan A, Oscar D, Guillaumondegui, Sloan B, Fleming, Robert O, et al. Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients. Arch Surg 2008 ; 143(1).
4. Brinker M, Anita CS, Hazelzet J, Frank H, Hop WCJ, Joosten K, et al. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24 hour in children with meningococcal sepsis. Intensive Care Med 2008; 34: 163 – 8.
5. Murray H, Marik PE. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis. Chest Journal 2005 ; 127 : 707 – 9.
6. Jackson WL. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?. A critical appraisal. Chest Journal 2005 ; 127 : 1031 – 8.
7. Morris C, McAllister C. Etomidate for emergency anaesthesia : mad, bad and dangerous to know?. J Anaesthesia 2005 ; 60 : 737 – 40.

8. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction : A prospective randomized study. J Trauma 2008 ; 65 (3) : 573 – 9.
9. Oglesby AJ. Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department?. J Emerg Med 2004 ; 21: 655 - 9.
10. Zuckerbraun NS, Pitetti RD, Herr SM. Use of etomidate as an induction agent for rapid sequence intubation in a pediatric emergency department. Acad Emerg Med 2006 ; 13 : 602 – 9.
11. Tekwani KL, Watts HF, Rzechula KH, Sweis RT, Kulstad EB. A prospective observational study of the effect of etomidate on septic patient mortality and length of stay. Florida Acad Emerg Med 2009 ; 16 : 11 – 4.
12. Peter JZ, Vincent HM, Slavik RS, Riyad BA. Etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department : Is adrenal suppression a concern?. Can J Emerg Med 2006 ; 8(5) : 347 – 5.
13. Banerjee A, Rhoden W. E. Etomidate-induced hypoglycaemia. Postgrad Med J 1996 ; 72 : 510.
14. Mayes PA, Bender DA. Gluconeogenesis and control of the blood glucose. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Roddwell VW ed. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th ed. Toronto: Lange Medical Books, 2003 : 153.

15. Granner DK. The diversity of the endocrine system. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Roddwell VW ed. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th ed. Toronto : Lange Medical Books, 2003 : 434.
16. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia. 5th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins, 2006 : 344.
17. Suherman SK. Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog-sintetik dan antagonisnya. Dalam : Ganiswarna SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi ed. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi Universitas Indonesia, 1995 : 482 – 500.
18. Benjamin W, Phillip EW. Cardiothoracic anesthesiology. National library of medicine national institute of health. J Critical care 2006 ;10 (4) :161
19. Standar Operasional Prosedur Teknis Pemeriksaan Sampel. Semarang : Instalasi Laboratorium Unit Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi , 2008.
20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology. 4th ed. New York. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2006 : 199 – 200.
21. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2006: 163 – 7.
22. Myles PS, Buckland MR, Morgan DJ, Weeks AM. Serum lipid and glucose concentrations with a propofol infusion for cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9 (4): 378 – 8.

23. Zhang Y, Lou A, An G, Huang Y. Effect of propofol and etomidate for anesthesia induction on plasma total cortisol concentration. *Acta academiae medicine sinicae* 2000; 22 : 204 – 6
24. Cotton JF, Husain SS, Forman SA, Miller KW, Elizabeth DP, Kelly W, et al. Methoxycarbonyl-etomidate. A novel rapidly metabolized and Ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression. *ASA Journal* 2009 ; 111: 240 – 9.
25. Mommsen TP, Vijayan MM, Moon TW. Cortisol in teleosts : dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation. Canada : Department of Biochemistry and Microbiology University of Victoria, 1999 : 211 – 268.
26. Mistraletti G, Donatelli F, Carli F. Metabolic and endocrine effect of sedative agents. *Current Opinion in Critical Care. Can J Anesthesia* 2005 ; 11 : 312 – 17.
27. Handoko T. Insulin glukagon dan antidiabetik oral. Dalam : Ganiswarna SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi ed. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Jakarta : Bagian Farmakologi Universitas Indonesia, 1995 : 469 – 481.
28. Wright PA, Perry SF, Moon TW. Regulation of hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis by catecolamin in rainbow trout during environmental hipoxia. *Br.J.Exp Biol* 1989 ; 147 (1) : 169 – 88.
29. Hussain MA. A biologycal function for glucagon lite peptide-2 Laboratory of molecular. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 139 : 265 – 7.

30. Cooper MS, Stewart PM. Current Concepts corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J of Med* 2003 ; 348 : 727 – 34.
31. Hildret, Any N, Mejia, Vicante A, Maxwell, Robert A, et al. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction. *J Trauma Infection and Critical Care* 2008 ; 65 (3) : 573 – 9.
32. De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 β -hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 (6).
33. Menta MP, Dilman JB, Sherman BM, Ghonem MM, Lemke JH. Etomidate anesthesia inhibits the cortisol response to surgical stress. *Scand J of Anesth and Intensive Care Pain and Emerg Med* 2008 ; 29 (5) : 486-9.
34. Rothermel LK. Newer pharmacologic agents for procedural sedation of children in the emergency department etomidate and propofol. *Current Opinion in Pediatrics*. Pennsylvania : Williams & Wilkins, 2003:200 – 20.
35. Zargar AH, Khan TS, Akhter MA, Solahuddin M, Wani NA. Pathophysiology of stress hyperglycaemia following surgery. *Int J diab dev countries* 1993; 13:1 – 3.
36. Sing M. Stress response and anesthesia altering the peri and post operative management. *Indian J Anesth* 2003 ; 47(6) : 427 – 434.
37. Hager P. Systemic stress response and hyperglycaemia after abdominal surgery in rat and man.[dissertation].Stockholm:Karolinska institutet;2008.

38. Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-3. Jakarta : CV Sagung Seto, 2008 : 166 – 8.
39. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-3. Jakarta : CV Sagung Seto, 2008 : 88.
40. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-3. Jakarta: CV Sagung Seto 2008 : 312
41. Standar Operasional Prosedur Teknis Pengambilan Darah. Semarang: Instalasi Laboratorium Unit Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi, 2008.
42. Budhiarta AA. Peran penurunan berat badan terhadap kadar plasminogen aktivator-1 pada obesitas abdominal. J Peny Dalam 2006 ; 7 (3): 161 – 169.
43. Ata A, Sharon LJ, Bestle, Desermon J, Steven. Postoperative hyperglycaemia is an independent risk factor for surgical site infection in general surgery patients. In : Joseph, editors. New York : Scientific session, 2009: 29 – 30.
44. Dorothy, Crabbe F, Johnson TO. Effect of anesthesia and surgery on blood sugar carbohydrate tolerance in African children. Canad Anaesth Soc J 1976 ; 23(5): 489 – 91.

45. H Kim, E Son, J Kim, K Choi, C Kim, W Shin, et al. Association of hyperglycemia and markers of hepatic dysfunction with dextrose infusion rates in Korean patients receiving total parenteral nutrition. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2003 ; 60 (17) : 1760 – 6.
46. Lian K, McCarthy GC, Kang DS, Liang S. Postoperative but Not Intraoperative Glucose Levels Are Associated with Renal Dysfunction after CABG. *J Anesthesiology* 2006; 105: A755.
47. Myers, Morris. Comparative distribution of urea, creatinine, uric acid, and sugar in the blood, and spinal fluid. *J Am Med Assn* 2010; 1 (20): 977.
48. Sommariva D, Tirrito M, Bellintani L, Bonfiglioli D, Branchi A, Pogliagi I. Interrelationships between body mass and lipid and lipoprotein triglycerides and cholesterol in obese women. Milan : Lab clin Milan University; 1986.
49. Gotera W, Aryana, Suastika, Santoso A, kuswardhani. Hubungan antara obesitas sentral dengan adiponektin pada pasien pada pasien geriatri dengan penyakit jantung koroner. *J peny dalam* 2006 ; 7 (2) : 102 – 105.
50. Mc Crudden, Sargent CS. Comparison of the glucose and cholesterol content of the blood. *J Biol Chem* 2010; 387 – 9.
51. Jalan F, Liputo NI, Susanti, Oenzil. Hubungan lingkaran pinggang dengan kadar gula darah, trigliserid, dan tekanan darah pada etnis Minang di kabupaten Padang Pariaman, Sumatera Barat. Padang : Program studi S2 Biomedik Pasca sarjana Universitas Andalas ; 2006.

JUDUL PENELITIAN :

**“ANALISIS PENGARUH PEMBERIAN ETOMIDATE TERHADAP
KADAR GULA DARAH”**

INSTANSI PELAKSANA :

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip / RSUP. Dr. Kariadi
Semarang

Persetujuan Setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Bapak / Ibu Yth. :

Tujuan Penelitian :

Bapak/Ibu yang akan menjalani Pembiusan sebelum dilakukan operasi kami ajak untuk mengikuti pemberian obat bius yang akan diteliti

Obat bius yang digunakan pada Bapak/ibu sudah digunakan berpuluh tahun, namanya Etomidate, obat ini dikenal sebagai salah satu obat bius yang baik bahkan digunakan sebagai salah satu standar untuk pembiusan. Karena mempunyai sisi baik dalam hal menjaga kestabilan kondisi jantung dan pembuluh darah terutama menjaga stabilnya tekanan darah dan laju nadi. Rasa nyeri dan tidak nyaman dibadan yang diakibatkan karena penyuntikan lewat selang infus biasa terjadi pada obat bius lain namun hal ini dapat dicegah dengan pemberian obat penghilang sakit terlebih dahulu. Kadar gula darah Bapak/Ibu yang akan dioperasi biasanya meningkat karena stress sedangkan obat ini berpengaruh terhadap kadar gula darah karena menekan salah satu hormon yang ada didalam tubuh namanya adrenal, dimana salah satu pengaruhnya adalah menurunkan kadar gula darah yang akhirnya dapat mengimbangi / menekan peningkatan kadar gula darah karena stress operasi yang Bapak/ Ibu alami.

Obat ini sudah diteliti terutama efek penekanan kelenjar adrenal terhadap penurunan kadar kortisol serum dengan dosis yang berbeda tetapi belum ada yang meneliti pengaruhnya terhadap kadar gula darah. Obat ini aman digunakan karena terdapat 30 kali lipat antara dosis efektif dan dosis mematkannya. Tidak ada bukti menimbulkan kesakitan dan kematian bila digunakan dengan baik dan benar.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis seberapa besar obat bius etomidate mempengaruhi kadar gula darah Bapak/Ibu dalam dosis yang berbeda yang harapannya dapat ditemukan dosis efektif untuk pembiusan yang dapat mengimbangi peningkatan kadar gula darah karena stress operasi.

Apabila Bapak/Ibu mengikuti penelitian ini obat diberikan secara gratis dan tidak perlu mengeluarkan biaya pemeriksaan gula darah, tetapi bapak/Ibu tidak dapat memilih dosis obatnya karena sebelumnya dilakukan pengundian untuk menentukan dosis obat yang akan diberikan .

Kami akan menganalisis pengaruh pemberian etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah dimana efek dari etomidate ini adalah menekan kelenjar adrenal yang salah satunya dapat menimbulkan penurunan kadar gula darah yang dapat mengimbangi peningkatan kadar gula darah karena stress operasi sehingga dapat mengurangi kesakitan dan kematian. Pemeriksaan diambil dari darah tepi sebelum ditidurkan, 2 jam dan 6 jam setelah ditidurkan. Hasilnya akan dibaca dengan alat *Easy Touch[®] GCU Multi Function Monitoring System*. Untuk mengurangi terjadinya nyeri pada tempat penyuntikkan dan efek tidak nyaman yang biasa terjadi pada obat bius yang lain diberikan obat anti sakit terlebih dahulu.

Manfaat untuk bapak / ibu :

Pemberian obat anestesi induksi (p pembiusan) merupakan obat rutin yang digunakan untuk pemeliharaan selama operasi dengan anestesi umum. Pasien mendapatkan salah satu obat bius yang memberikan kestabilan jantung dan pembuluh darah terutama dalam hal menjaga stabilnya tekanan darah dan laju nadi, ini bermanfaat untuk pasien yang dioperasi. Selain itu manfaat yang

diperoleh yaitu pasien dapat mengetahui bahwa suatu keadaan normoglikemi (kadar gula yang normal) sangat menguntungkan pasien, yang akan menurunkan angka kesakitan dan kematian selama dan sesudah operasi serta mempercepat proses penyembuhan luka penderita. Sehingga akan menurunkan lama perawatan pasien di rumah sakit dan mengurangi beban biaya pengobatan pasien. Seluruh biaya penelitian ditanggung peneliti, sehingga tidak membebani pasien.

Tindakan yang akan dialami oleh bapak / ibu :

Bapak/ibu akan mengisi pertanyaan yang diberikan oleh kami. Setelah itu Bapak/Ibu dipilih yang memenuhi kriteria masuk dalam penelitian. Bila memenuhi, maka pada pembiusan sebelum operasi Bapak / Ibu akan dilakukan anestesi umum dan diberikan obat bius etomidate 0,2 mg/kg atau etomidate 0,4 mg/kg selama operasi. Akan diteliti/dianalisis perbedaan antara kelompok yang diberi etomidate 0,2 mg/kg dengan yang diberikan etomidate 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah. Dimana sebelum diberikan pembiusan kadar gula darah Bapak/Ibu diperiksa yang akan diulang setelah 2 jam dan 6 jam setelah pembiusan yang hasilnya akan dibaca dengan alat pemeriksaan kadar gula darah *Easy Touch® GCU Multi Function Monitoring System*. Caranya sangat mudah jari tangan Bapak/Ibu dibersihkan dengan kapas alkohol steril setelah bersih ditusuk dengan jarum yang sangat kecil sehingga hampir tidak menyakiti Bapak/Ibu dan darahnya diambil sedikit untuk diperiksa.

Penyakit Bapak/Ibu akan dirahasiakan dan rahasia akan kami jaga atas seluruh data penelitian ini.

Yang diharapkan adalah agar Bapak/Ibu dapat mengikuti penilaian sebelum penilaian selesai yaitu sampai dengan 6 jam setelah pembiusan.

Apabila dalam perjalanan penelitian nantinya Bapak / Ibu menghendaki mengundurkan diri, kami akan menghormati keinginan tersebut

Atas kerjasama dari bapak / ibu kami ucapkan terimakasih.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

SETUJU / TIDAK SETUJU

untuk ikut sebagai responden / sampel penelitian.

Semarang, Maret 2010

Saksi :

Nama terang :

Alamat :

Nama terang :

Alamat :

A. Identitas penderita

Nama :
Umur :
Ruang :
No.CM :
Jenis kelamin : L / P
Diagnosa :
Jenis Operasi :
Status Fisik : A S A I
Lama operasi :
Tinggi badan : cm
Berat badan : kg
SGOT : μl N (15-37 μl)
SGPT : μl N (30-65 μl)
Kolesterol : mg/dl N (< 200 mg/dl)
Gula darah : mg/dl (gula darah sewaktu 80–110 mg/dl)
Ureum : mg/dl N (15-39 mg/dl)
Creatinin : mg/dl N (0.6-1.30 mg/dl)
Albumin : gr/dl N (3.4-5.0 gr/dl)
No Kode : OD/ET/...../.....

B. Hasil pemeriksaan kadar gula darah :

Perlakuan sebelum induksi

Hasil : mg/dl

Perlakuan 2 jam sesudah induksi

Hasil : mg/dl

Perlakuan 6 jam sesudah induksi

Hasil : mg/dl

LEMBAR KUESIONER

Setelah menandatangani surat persetujuan, mohon kesediaan bapak/ibu mengisi kuesioner dibawah ini :

1. Bapak/ibu mempunyai kebiasaan minum manis setiap kali minum.
☐ Ya ☐ Tidak
2. Bapak/ibu mempunyai kebiasaan makan goreng - gorengan
☐ Ya ☐ Tidak
3. Bapak/ibu mempunyai kebiasaan mempunyai keluarga yang sakit gula.
☐ Ya ☐ Tidak
4. Bapak/ibu sering mengkonsumsi jeroan
☐ Ya ☐ Tidak

Demikian, terima kasih atas kesediaannya

Ttd,

Peneliti utama,

(dr. Odi Riffayadi)

JUDUL PENELITIAN :

**“ANALISIS PENGARUH PEMBERIAN ETOMIDATE TERHADAP
KADAR GULA DARAH”**

INSTANSI PELAKSANA :

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip / RSUP. Dr. Kariadi
Semarang

Persetujuan Setelah Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Bapak / Ibu Yth. :

Tujuan Penelitian :

Bapak/Ibu yang akan menjalani Pembiusan sebelum dilakukan operasi kami ajak untuk mengikuti pemberian obat bius yang akan diteliti

Obat bius yang digunakan pada Bapak/ibu sudah digunakan berpuluh tahun, namanya Etomidate, obat ini dikenal sebagai salah satu obat bius yang baik bahkan digunakan sebagai salah satu standar untuk pembiusan. Karena mempunyai sisi baik dalam hal menjaga kestabilan kondisi jantung dan pembuluh darah terutama menjaga stabilnya tekanan darah dan laju nadi. Rasa nyeri dan tidak nyaman dibadan yang diakibatkan karena penyuntikan lewat selang infus biasa terjadi pada obat bius lain namun hal ini dapat dicegah dengan pemberian obat penghilang sakit terlebih dahulu. Kadar gula darah Bapak/Ibu yang akan dioperasi biasanya meningkat karena stress sedangkan obat ini berpengaruh terhadap kadar gula darah karena menekan salah satu hormon yang ada didalam tubuh namanya adrenal, dimana salah satu pengaruhnya adalah menurunkan kadar gula darah yang akhirnya dapat mengimbangi / menekan peningkatan kadar gula darah karena stress operasi yang Bapak/ Ibu alami.

Obat ini sudah diteliti terutama efek penekanan kelenjar adrenal terhadap penurunan kadar kortisol serum dengan dosis yang berbeda tetapi belum ada yang meneliti pengaruhnya terhadap kadar gula darah. Obat ini aman digunakan karena terdapat 30 kali lipat antara dosis efektif dan dosis mematikannya. Tidak ada bukti menimbulkan kesakitan dan kematian bila digunakan dengan baik dan benar.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis seberapa besar obat bius etomidate mempengaruhi kadar gula darah Bapak/Ibu dalam dosis yang berbeda yang harapannya dapat ditemukan dosis efektif untuk pembiusan yang dapat mengimbangi peningkatan kadar gula darah karena stress operasi.

Apabila Bapak/Ibu mengikuti penelitian ini obat diberikan secara gratis dan tidak perlu mengeluarkan biaya pemeriksaan gula darah, tetapi bapak/Ibu tidak dapat memilih dosis obatnya karena sebelumnya dilakukan pengundian untuk menentukan dosis obat yang akan diberikan .

Kami akan menganalisis pengaruh pemberian etomidate 0,2 mg/kg dan etomidate 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah dimana efek dari etomidate ini adalah menekan kelenjar adrenal yang salah satunya dapat menimbulkan penurunan kadar gula darah yang dapat mengimbangi peningkatan kadar gula darah karena stress operasi sehingga dapat mengurangi kesakitan dan kematian. Pemeriksaan diambil dari darah tepi sebelum ditidurkan, 2 jam dan 6 jam setelah ditidurkan. Hasilnya akan dibaca dengan alat *Easy Touch® GCU Multi Function Monitoring System*. Untuk mengurangi terjadinya nyeri pada tempat penyuntikkan dan efek tidak nyaman yang biasa terjadi pada obat bius yang lain diberikan obat anti sakit terlebih dahulu.

Manfaat untuk bapak / ibu :

Pemberian obat anestesi induksi (p pembiusan) merupakan obat rutin yang digunakan untuk pemeliharaan selama operasi dengan anestesi umum. Pasien mendapatkan salah satu obat bius yang memberikan kestabilan jantung dan pembuluh darah terutama dalam hal menjaga stabilnya tekanan darah dan laju nadi, ini bermanfaat untuk pasien yang dioperasi. Selain itu manfaat yang

diperoleh yaitu pasien dapat mengetahui bahwa suatu keadaan normoglikemi (kadar gula yang normal) sangat menguntungkan pasien, yang akan menurunkan angka kesakitan dan kematian selama dan sesudah operasi serta mempercepat proses penyembuhan luka penderita. Sehingga akan menurunkan lama perawatan pasien di rumah sakit dan mengurangi beban biaya pengobatan pasien. Seluruh biaya penelitian ditanggung peneliti, sehingga tidak membebani pasien.

Tindakan yang akan dialami oleh bapak / ibu :

Bapak/ibu akan mengisi pertanyaan yang diberikan oleh kami. Setelah itu Bapak/Ibu dipilih yang memenuhi kriteria masuk dalam penelitian. Bila memenuhi, maka pada pembiusan sebelum operasi Bapak / Ibu akan dilakukan anestesi umum dan diberikan obat bius etomidate 0,2 mg/kg atau etomidate 0,4 mg/kg selama operasi. Akan diteliti/dianalisis perbedaan antara kelompok yang diberi etomidate 0,2 mg/kg dengan yang diberikan etomidate 0,4 mg/kg terhadap kadar gula darah. Dimana sebelum diberikan pembiusan kadar gula darah Bapak/Ibu diperiksa yang akan diulang setelah 2 jam dan 6 jam setelah pembiusan yang hasilnya akan dibaca dengan alat pemeriksaan kadar gula darah *Easy Touch® GCU Multi Function Monitoring System*. Caranya sangat mudah jari tangan Bapak/Ibu dibersihkan dengan kapas alkohol steril setelah bersih ditusuk dengan jarum yang sangat kecil sehingga hampir tidak menyakiti Bapak/Ibu dan darahnya diambil sedikit untuk diperiksa.

Penyakit Bapak/Ibu akan dirahasiakan dan rahasia akan kami jaga atas seluruh data penelitian ini.

Yang diharapkan adalah agar Bapak/Ibu dapat mengikuti penilaian sebelum penilaian selesai yaitu sampai dengan 6 jam setelah pembiusan.

Apabila dalam perjalanan penelitian nantinya Bapak / Ibu menghendaki mengundurkan diri, kami akan menghormati keinginan tersebut

Atas kerjasama dari bapak / ibu kami ucapkan terimakasih.

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

SETUJU / TIDAK SETUJU

untuk ikut sebagai responden / sampel penelitian.

Semarang, Maret 2010

Saksi :

Nama terang :

Alamat :

Nama terang :

Alamat :

A. Identitas penderita

Nama :
Umur :
Ruang :
No.CM :
Jenis kelamin : L / P
Diagnosa :
Jenis Operasi :
Status Fisik : A S A I
Lama operasi :
Tinggi badan : cm
Berat badan : kg
SGOT : μl N (15-37 μl)
SGPT : μl N (30-65 μl)
Kolesterol : mg/dl N (< 200 mg/dl)
Gula darah : mg/dl (gula darah sewaktu 80–110 mg/dl)
Ureum : mg/dl N (15-39 mg/dl)
Creatinin : mg/dl N (0.6-1.30 mg/dl)
Albumin : gr/dl N (3.4-5.0 gr/dl)
No Kode : OD/ET/...../.....

B. Hasil pemeriksaan kadar gula darah :

Perlakuan sebelum induksi

Hasil : mg/dl

Perlakuan 2 jam sesudah induksi

Hasil : mg/dl

Perlakuan 6 jam sesudah induksi

Hasil : mg/dl

LEMBAR KUESIONER

Setelah menandatangani surat persetujuan, mohon kesediaan bapak/ibu mengisi kuesioner dibawah ini :

1. Bapak / Ibu mempunyai kebiasaan minum teh manis setiap kali minum.
☐ Ya ☐ Tidak
2. Bapak / Ibu mempunyai kebiasaan makan goreng - gorengan
☐ Ya ☐ Tidak
3. Bapak / Ibu mempunyai kebiasaan keluarga yang sakit gula.
☐ Ya ☐ Tidak
4. Bapak / Ibu sering mengkonsumsi jeroan
☐ Ya ☐ Tidak

Demikian, terima kasih atas kesediaannya

Ttd,

Peneliti utama,

(dr. Odi Riffayadi)

Hasil Uji Analisis Data

Tests of Normality

Etomidate		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia Pasien	Kadar 0,2 mg/kg	.150	20	.200 [*]	.905	20	.050
	Kadar 0,4 mg/kg	.163	20	.169	.890	20	.027
Berat Badan	Kadar 0,2 mg/kg	.131	20	.200 [*]	.960	20	.543
	Kadar 0,4 mg/kg	.224	20	.010	.901	20	.043
Nilai SGOT	Kadar 0,2 mg/kg	.155	20	.200 [*]	.894	20	.032
	Kadar 0,4 mg/kg	.132	20	.200 [*]	.965	20	.645
Nilai SGPT	Kadar 0,2 mg/kg	.323	20	.000	.684	20	.000
	Kadar 0,4 mg/kg	.210	20	.021	.889	20	.026
Nilai Kolesterol (mg/dl)	Kadar 0,2 mg/kg	.128	20	.200 [*]	.961	20	.570
	Kadar 0,4 mg/kg	.185	20	.071	.894	20	.032
Nilai Ureum (mikro/l)	Kadar 0,2 mg/kg	.099	20	.200 [*]	.969	20	.744
	Kadar 0,4 mg/kg	.155	20	.200 [*]	.928	20	.139
Nilai Creatinin (mikro/l)	Kadar 0,2 mg/kg	.145	20	.200 [*]	.937	20	.207
	Kadar 0,4 mg/kg	.132	20	.200 [*]	.957	20	.482
Gula Darah Pre-in	Kadar 0,2 mg/kg	.137	20	.200 [*]	.954	20	.439
	Kadar 0,4 mg/kg	.238	20	.004	.757	20	.000
Gula Darah 2 jam sebelum perlakuan	Kadar 0,2 mg/kg	.130	20	.200 [*]	.932	20	.166
	Kadar 0,4 mg/kg	.144	20	.200 [*]	.966	20	.674
Gula Darah 6 jam sesudah perlakuan	Kadar 0,2 mg/kg	.163	20	.169	.877	20	.016
	Kadar 0,4 mg/kg	.215	20	.016	.804	20	.001
Kadar Albumin	Kadar 0,2 mg/kg	.176	20	.103	.952	20	.394
	Kadar 0,4 mg/kg	.142	20	.200 [*]	.932	20	.170

a. Lilliefors Significance Correction

b. *. This is a lower bound of the true significance.

Uji beda E2 dan E4-Man Whitney

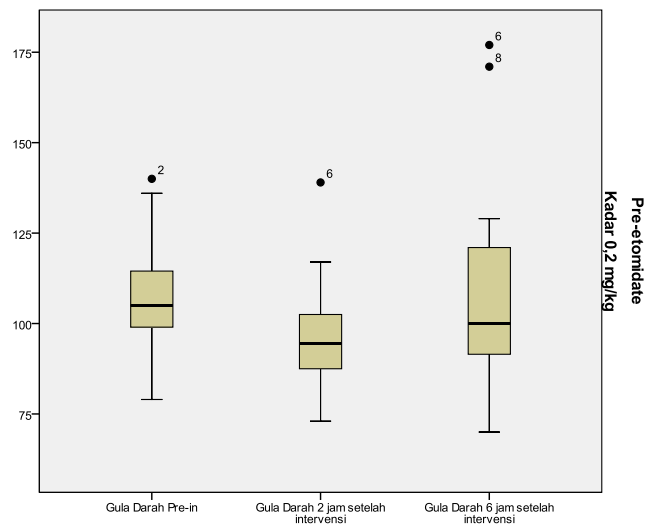
	Usia Pasien	Berat Badan	Nilai SGOT	Nilai Kolesterol	Gula Darah Pre-in
Mann-Whitney U	195.500	189.000	147.000	166.000	171.000
Wilcoxon W	405.500	399.000	357.000	376.000	381.000
Z	-.122	-.298	-1.435	-.921	-.786
Asymp. Sig. (2-tailed)	.903	.766	.151	.357	.432
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.904 ^a	.779 ^a	.157 ^a	.369 ^a	.445 ^a

Uji beda E2 dan E4 – T-test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Nilai SGPT	Equal variances assumed	.072	.789	.787	38	.436	3.050	3.876	-4.797	10.897
	Equal variances not assumed			.787	35.315	.437	3.050	3.876	-4.817	10.917
Nilai Ureum (mikro/l)	Equal variances assumed	1.746	.194	-1.430	38	.161	-2.950	2.063	-7.126	1.226
	Equal variances not assumed			-1.430	35.861	.161	-2.950	2.063	-7.134	1.234
Nilai Creatinin (mikro/l)	Equal variances assumed	2.992	.092	.965	38	.340	.05150	.05335	-.05650	.15950
	Equal variances not assumed			.965	34.894	.341	.05150	.05335	-.05681	.15981
Kadar Albumin	Equal variances assumed	6.052	.019	-.513	38	.611	-.0700	.1364	-.3461	.2061
	Equal variances not assumed			-.513	32.399	.611	-.0700	.1364	-.3477	.2077

Ranks				
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gula Darah 2 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	16 ^a	11.25	180.00
	Positive Ranks	4 ^b	7.50	30.00
	Ties	0 ^c		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	11 ^d	9.55	105.00
	Positive Ranks	8 ^e	10.63	85.00
	Ties	1 ^f		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah 2 jam setelah intervensi	Negative Ranks	7 ^g	5.79	40.50
	Positive Ranks	13 ^h	13.04	169.50
	Ties	0 ⁱ		
	Total	20		

- Gula Darah 2 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 2 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 2 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah 2 jam setelah intervensi



Ranks

	Mean Rank
Gula Darah Pre-in	2.38
Gula Darah 2 jam setelah intervensi	1.55
Gula Darah 6 jam setelah intervensi	2.08

Test Statistics^a

N	20
Chi-Square	7.063
df	2
Asymp. Sig.	.029

a. Friedman Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gula Darah 2 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	16 ^a	11.25	180.00
	Positive Ranks	4 ^b	7.50	30.00
	Ties	0 ^c		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	11 ^d	9.55	105.00
	Positive Ranks	8 ^e	10.63	85.00
	Ties	1 ^f		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah 2 jam setelah intervensi	Negative Ranks	7 ^g	5.79	40.50
	Positive Ranks	13 ^h	13.04	169.50
	Ties	0 ⁱ		
	Total	20		

- a. Gula Darah 2 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- b. Gula Darah 2 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- c. Gula Darah 2 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- d. Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- e. Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- f. Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- g. Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- h. Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- i. Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah 2 jam setelah intervensi

Test Statistics^c

	Gula Darah 2 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah 2 jam setelah intervensi
Z	-2.802 ^a	-.403 ^a	-2.409 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.687	.016

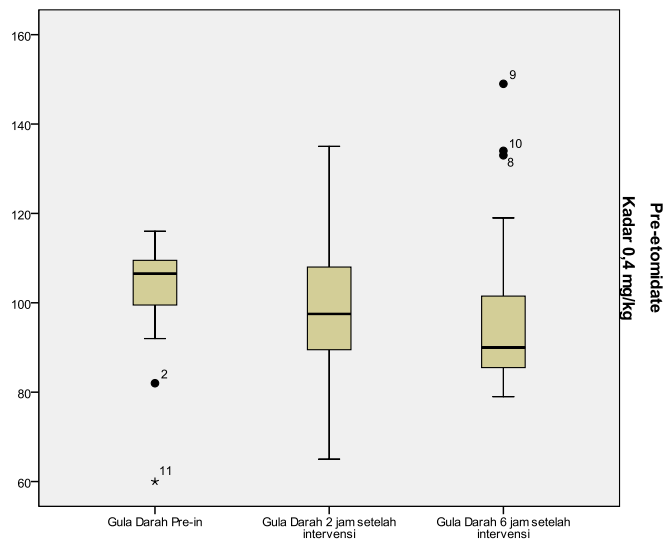
- a. Based on positive ranks.
- b. Based on negative ranks.
- c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Gula Darah Pre-in	.238	20	.004	.757	20	.000
Gula Darah 2 jam setelah intervensi	.144	20	.200*	.966	20	.674
Gula Darah 6 jam setelah intervensi	.215	20	.016	.804	20	.001

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.



Ranks

	Mean Rank
Gula Darah Pre-in	2.50
Gula Darah 2 jam setelah intervensi	2.00
Gula Darah 6 jam setelah intervensi	1.50

Test Statistics^a

N	20
Chi-Square	10.000
df	2
Asymp. Sig.	.007

a. Friedman Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gula Darah 2 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	15 ^a	9.63	144.50
	Positive Ranks	5 ^b	13.10	65.50
	Ties	0 ^c		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Negative Ranks	15 ^d	9.10	136.50
	Positive Ranks	5 ^e	14.70	73.50
	Ties	0 ^f		
	Total	20		
Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah 2 jam setelah intervensi	Negative Ranks	15 ^g	9.40	141.00
	Positive Ranks	5 ^h	13.80	69.00
	Ties	0 ⁱ		
	Total	20		

- a. Gula Darah 2 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- b. Gula Darah 2 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- c. Gula Darah 2 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- d. Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah Pre-in
- e. Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah Pre-in
- f. Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah Pre-in
- g. Gula Darah 6 jam setelah intervensi < Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- h. Gula Darah 6 jam setelah intervensi > Gula Darah 2 jam setelah intervensi
- i. Gula Darah 6 jam setelah intervensi = Gula Darah 2 jam setelah intervensi

Test Statistics^b

	Gula Darah 2 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah Pre-in	Gula Darah 6 jam setelah intervensi - Gula Darah 2 jam setelah intervensi
Exact Sig. (2-tailed)	.041 ^a	.041 ^a	.041 ^a

a. Binomial distribution used.

b. Sign Test

Group Statistics

	Etomidate	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Gula Darah 2 jam setelah intervensi	Kadar 0,2 mg/kg	20	96.40	14.996	3.353
	Kadar 0,4 mg/kg	20	99.35	15.938	3.564

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Gula Darah 2 jam setelah intervensi	Equal variances assumed	.307	.583	-.603	38	.550	-2.950	4.893	-12.856	6.956
	Equal variances not assumed			-.603	37.860	.550	-2.950	4.893	-12.857	6.957

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Etomidate	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Gula darah sebelum perlakuan	Kadar 0,2 mg/kg	20	21.95	439.00
	Kadar 0,4 mg/kg	20	19.05	381.00
	Total	40		
Gula darah 6 jam sesudah perlakuan	Kadar 0,2 mg/kg	20	23.50	470.00
	Kadar 0,4 mg/kg	20	17.50	350.00
	Total	40		

Test Statistics ^b		
	Gula darah sebelum perlakuan	Gula darah 6 jam sesudahperlakuan
Mann-Whitney U	171.000	140.000
Wilcoxon W	381.000	350.000
Z	-.786	-1.624
Asymp. Sig. (2-tailed)	.432	.104
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.445 ^a	.108 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Pre-etomidate